

UNIVERSITE DE PARIS V

FACULTE DE MEDECINE
NECKER - ENFANTS - MALADES

Année 1971

N° 3.929 L

104

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)
par

CH A U M U Z E A U Jean-Pierre

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 6-4-45 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1971

SYMPATHOMIMETIQUES ET ADRENERGIQUES DANS
LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

ooo

- (De la condamnation à la réhabilitation) -

Président : Monsieur le Professeur J. MARCHE

UNIVERSITE DE PARIS V

FACULTE DE MEDECINE
NECKER - ENFANTS - MALADES

Année 1971

N° 3.929 L

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

C H A U M U Z E A U Jean-Pierre

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 6-4-45 à Paris



Présentée et soutenue publiquement le

1971

SYMPATHOMIMETIQUES ET ADRENERGIQUES DANS

LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

ooo

- (De la condamnation à la réhabilitation) -

Président : Monsieur le Professeur J. MARCHE

FACULTÉ DE MÉDECINE
NICKER - ENFANTS - MALADES

N° 3.929 I

Année 1971

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

CHAMUSSEAU Jean-Pierre

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 6-4-45 à Paris



Présentée et soutenue publiquement le 1971

SYMPATHOMIMÉTIQUES ET ADRÉNERGIQUES DANS

LE TRAITEMENT DE L'ASTHME

ooo

— (De la condamnation à la réhabilitation) —

Président : Monsieur le Professeur J. MARCHE

A mes parents.

A Elisabeth.

qui a bien voulu s'occuper de
son service, de protéger son
enseignement et d'encourager la
solidité, en témoignage de sa très
vive reconnaissance.

PLAN

A Monsieur le Professeur J. MARCHE
qui a bien voulu m'accueillir dans
son service, me prodiguer son
enseignement et m'honorer de son
amitié, en témoignage de ma très
vive reconnaissance.

INTRODUCTION

I - DES BRONCHES DE L'ASTHME : NOTIONS ANATOMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES.

1° - La bronche normale

2° - La bronche au cours de la crise d'asthme

II - UTILISATION DES SYMPATHOMIMETIQUES DANS L'ASTHME

1° - La découverte et les succès

2° - Les accidents et la condamnation

3° - L'explication et la réhabilitation

III - EXPLORATION DES RECEPTEURS ADRENERGIQUES DES BRONCHES DANS L'ASTHME

1° - Le test à l'aleuridine

2° - Le test au propranolol

IV - ORIENTATION ACTUELLE DE LA RECHERCHE PHARMACO-CLINIQUE

1° - Les recherches récentes

2° - Etude expérimentale d'un nouveau dérivé : la Terbutaline

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

P L A N

-°-°-°-

INTRODUCTION

I - LES BRONCHES DE L'ASTHMATIQUE : NOTIONS ANATOMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES.

1° - La bronche normale

2° - La bronche au cours de la crise d'asthme

II - UTILISATION DES SYMPATHOMIMETIQUES DANS L'ASTHME

1° - La découverte et les succès

2° - Les accidents et la condamnation

3° - L'explication et la réhabilitation

III - EXPLORATION DES RECEPTEURS ADRENERGIQUES DES BRONCHES DANS L'ASTHME

1° - Le test à l'aleudrine

2° - Le test au propanolol

IV - ORIENTATION ACTUELLE DE LA RECHERCHE PHARMACO-CLINIQUE

1° - Les recherches récentes

2° - Etude expérimentale d'un nouveau dérivé : la Terbutaline

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

Pendant une longue période les sympathomimétiques ont représenté la médication fondamentale de la maladie asthmatique. Les injections de chlorhydrate d'adrénaline, pour juguler la crise aiguë, les prises d'éphédrine dans l'asthme chronique, ont été employées communément par de nombreux patients pendant des décennies. Les effets spectaculaires sur l'obstruction bronchique et, plus encore, l'action euphorisante de ces drogues ont entraîné un usage abusif favorisé par l'introduction des pulvérisateurs que bon nombre d'asthmatiques utilisent encore. Ainsi est né le concept d'asthme "drogué".

Cependant que le traitement de l'asthme par les sympathomimétiques se trouvait sévèrement condamné. Depuis deux décennies, cet anathème a notablement réduit l'utilisation des sympathomimétiques chez l'asthmatique dans notre pays. Seules les associations de théophylline et d'éphédrine à faible dose ont conservé une réelle audience parmi les médecins français. Dans le même temps, l'administration de substances "cortisone - like" est devenue rituelle chez l'asthmatique. Il est peu discutable que l'action des cortisoniques rend d'immenses services en cas d'asthme grave, en particulier dans l'état de mal. Il est également certain que l'administration strictement contrôlée de corticoïdes, à la dose active minimale est justifiée dans certaines bronchopathies obstructives chroniques.

Mais ces médicaments, dont les effets sont spectaculaires, de même que l'action euphorisante, ont eux aussi provoqué une véritable assuétude avec besoin toujours accru. Les asthmes "cortico-dépendants" sont maintenant légion et cette nouvelle génération de "drogués" est exposée à des risques aussi sévères, sinon plus que les utilisateurs de sympathomimétiques. A l'étranger, la condamnation des adrénergiques fut généralement moins sévère. Nombre de spécialistes ont laissé aux sympathomimétiques une place de choix dans le traitement de l'asthme, tout en condamnant les abus.

Si le médecin administre ces prescriptions avec autorité, et si le malade les suit avec docilité, le risque thérapeutique est limité.

Les sympathomimétiques initialement employés, principalement l'adrénaline, sont surtout nocifs par leurs effets vaso-constricteurs. De plus, leur administration répétée semble capable d'aboutir à une action inverse de celle qu'on recherche, en particulier du fait d'un bronchospasme prolongé.

Le progrès des connaissances dans le domaine de la physiologie des adrénergiques a permis d'expliquer ces faits paradoxaux et de rénover la thérapeutique de l'asthme par les sympathomimétiques.

A la suite des travaux pharmaco-physiologiques d'ÅHLQUIST, le concept de "récepteur adrénergique" a connu un développement considérable. On sait actuellement que l'adrénaline, agissant à la fois sur les récepteurs alpha et bêta, provoque une bronchodilatation lorsqu'elle est employée à dose prudente, mais qu'elle est responsable de bronchoconstriction, par ses effets adrénergiques alpha, lorsqu'on en répète l'administration. C'est dire l'intérêt considérable

des substances ayant une action élective sur les récepteurs béta, qui sont à la fois bronchodilatatrices et vasodilatatrices. La découverte de l'isoprénaline (ou isoprotérénol ou aleudrine) a marqué une date. On sait que cette substance agit uniquement sur les récepteurs adrénergiques de type béta. C'est le modèle de référence des médicaments sympathomimétiques "béta stimulants".

Malheureusement, la durée d'action de l'isoprénaline est très brève et son emploi chez l'asthmatique s'est limité à l'aérosol. De ce fait, les abus sont vite devenus une évidence, certains patients inhalant l'aleudrine à longueur de journée. Il en résulte une saturation des récepteurs bronchiques béta et, de ce fait, une prédominance des actions alpha du tonus sympathique. Il ne s'agit donc pas du médicament "idéal" pour l'asthmatique.

Il semble que la découverte de drogues agissant aussi spécifiquement sur les récepteurs adrénergiques béta mais plus facilement maniables ouvre des perspectives nouvelles.

Il importe de choisir les malades qui pourront en bénéficier avec le minimum de risque. A ce titre, les tests de pharmacologie clinique peuvent être d'un intérêt considérable. Au cours d'un stage prolongé dans le service du Professeur MARCHE, à l'Hôpital Laënnec, nous avons pu apprécier l'intérêt de telles recherches. Ce travail est non seulement un bilan des possibilités du traitement adrénergique chez l'asthmatique, mais une ouverture sur l'avenir.

- Les bronchioles cartilagineuses :

La structure cartilagineuse ne persiste que jusqu'aux bronchioles lobulaires. Au-dessous, il n'y a plus de cartilage.

Ces bronchioles cartilagineuses présentent :

- . Une tunique externe fibro-chondrale dans laquelle sont noyés des amas cartilagineux, des nerfs et des amas lymphoïdes. Elle est séparée de la tunique suivante par une couche sous muqueuse riche en glandes à mucus.
- . Une tunique moyenne musculaire lisse, circulaire (muscle de REISSESEN) surtout développée avant les bronchioles lobulaires.
- . Une tunique interne muqueuse, plissée et formée d'un chorion conjonctivo-élastique, d'une couche élastique interne et d'un épithélium stratifié cylindrique avec cellules caliciformes.

- Les bronchioles non cartilagineuses :

Au-delà des bronchioles lobulaires, toute trace de cartilage disparaît.

L'épithélium devient simple avec cellules caliciformes. Au niveau des bronchioles terminales, l'épithélium est cubique simple.

On constate ainsi que l'importance respective des constituants de la paroi bronchique varie selon l'étage considéré. Au fur et à mesure que l'ordre de division bronchique augmente, c'est-à-dire que la bronche devient plus distale et plus petite,

on note :

- une raréfaction des formations cartilagineuses qui finissent par disparaître totalement et un amincissement de l'épithélium, qui de cylindrique devient cubique, tandis que les cellules caliciformes disparaissent elles aussi.
- à l'inverse, l'accroissement relatif de l'importance du muscle qui devient peu à peu le composant principal de la paroi bronchique.

Cette disposition anatomique permet de comprendre l'importance physiologique du système musculaire bronchique.

b) - Physiologie

S'il est vrai que la fonction fondamentale du système trachéo-bronchique est une fonction de conduction, les modalités de cette fonction sont telles qu'on peut, en fait, en distinguer plusieurs :

- Fonction de protection, le filtre bronchique :

Elle est réalisée par deux mécanismes :

- . Un système de cils vibratiles constitué par les cellules à plateau cilié. Ces cellules n'existent pas dans toute l'étendue de l'arbre trachéo-bronchique. On les rencontre au niveau de la trachée et des bronches jusqu'à un diamètre d'environ 0,6 mm. Elles disparaissent ensuite au fur et à mesure des divisions bronchiolaires.

L'ensemble de la colonne ciliaire a un fonc-

tionnement coordonné de telle sorte qu'il se crée un courant remontant de la bronchiole jusqu'à l'extrémité supérieure de la trachée. Ce mouvement communique aux particules une vitesse de déplacement de l'ordre de 2 à 5 cm/minute.

- Une sécrétion glandulaire principalement muqueuse issue de glandes situées principalement dans la région sous muqueuse. Elle constitue un film liquidien revêtant la totalité de la surface de l'épithélium bronchique. L'efficacité du mouvement ciliaire est étroitement liée à la fluidité du mucus. Elle est diminuée si celui-ci devient trop fluide ou au contraire trop visqueux.

Cette sécrétion est sous la dépendance de nombreux facteurs essentiellement nerveux. C'est ainsi que l'excitation du parasympathique provoque une sécrétion abondante et relativement fluide tandis que l'excitation du sympathique entraîne une sécrétion épaisse et peu abondante. Il est à remarquer ici que l'adrénaline diminue la sécrétion probablement par suite de son activité vasculaire.

- Fonction de conditionnement de l'air inspiré :
Le système trachéo-bronchique, du fait de la situation, est plongé dans un milieu à température constante. Par ailleurs, son intérieur est entièrement tapissé d'une couche liquidienne.

L'air va donc s'échauffer et s'humidifier. Cet échauffement et cette humidification sont très rapides au niveau des voies aériennes supérieures. Parallèlement, on note, à l'expiration, une certaine récupération de chaleur et d'eau essentiellement au niveau des étages supérieurs.

- Fonction d'adaptation du débit ventilatoire :

Quand le rayon d'un tube cylindrique diminue de moitié, la pression nécessaire pour assurer le même débit doit être augmentée de 16 fois (loi de POISEUILLE). Or, si le diamètre de la trachée et des grosses bronches varie peu du fait de la présence d'anneaux cartilagineux, il n'en est pas de même pour les bronchioles. Leurs formations musculaires lisses très actives entraînent, en effet, d'importantes variations de calibre donc de débit.

L'excitation du parasympathique provoque une bronchoconstriction généralisée et une diminution marquée du volume courant.

L'excitation du sympathique conduit au phénomène inverse, la bronchodilatation.

A l'état normal, l'inspiration coïncide avec une bronchodilatation et l'expiration avec une bronchoconstriction. Normalement, l'influence nerveuse est modérée sinon faible. Aussi, les parasympatholytiques n'entraînent pas de dilatation bronchique, ce qui revient à admettre que le tonus parasympathique est minime ou nul.

Par contre, la bronchodilatation sous l'influence des sympathomimétiques et des parasympatholytiques se manifeste complètement si les bronchioles sont préalablement en état de constriction comme on peut l'observer dans l'asthme. Si l'on rappelle que ces mêmes substances agissent également comme modificateurs des sécrétions bronchiques dont on a vu le rôle fondamental, il est aisé de comprendre l'intérêt que peut offrir l'étude de l'utilisation de ces substances en thérapeutique.

2°) - La bronche au cours de la crise d'asthme

L'asthme, trouble fonctionnel, échappe en grande partie aux méthodes d'études anatomiques.

Les divers examens anatomo-pathologiques pratiqués sur des sujets morts au cours d'une crise d'asthme (RACKEMANN 1926, BRULE, HILLEMAND, DELARUE et NETTER 1935) ont révélé une obstruction de la plupart des bronches par un mucus épais, visqueux et adhérent.

Mais, ces documents sont peu utilisables pour étudier la crise d'asthme spontanément résolutive, d'autant que l'asthme mortel représente un stade évolutif extrême et bien particulier de la maladie.

Aussi, semble-t-il hasardeux d'étendre ces données à l'anatomo-pathologie de l'asthme banal paroxystique.

Un deuxième groupe de documents paraît beaucoup plus intéressant. Ce sont ceux recueillis par la bronchoscopie pratiquée en crise, éventuellement complétée de prélèvements biopsiques. A cet égard, les travaux de PASTEUR-

VALLERY - RADOT, HALPERN, DUBOIS de MONTREYNAUD et PEAN d'une part, JACQUELIN, SANTENOISE, TURIAF, CLAUDE et ROSE d'autre part, élargissant et complétant les études de CHEVALLIER et JACKON, de CLERF, de DEDIBOUR et de RIMER ont permis de mieux cerner les lésions souvent labiles de la bronche asthmatique.

La bronchoscopie au cours de la crise d'asthme montre quatre sortes d'anomalies :

- a) - Modifications morphologiques des parois
 - . Aspect congestionné de la muqueuse avec rougeur et tendance hémorragique.
 - . Epaississement endopariétal avec gonflement muqueux et oedème.
- b) - Désordres sécrétoires
 - . Tantôt, abondance exagérée de sécrétions fluides et claires,
 - . Tantôt, viscosité et densification accrues des sécrétions qui adhèrent aux parois bronchiques.
- c) - Troubles de la sensibilité
 - . Modifications des réactions tussigènes fréquemment abolies ou exagérées.
- d) - Perturbations de la cinétique
 - . Accentuation du rétrécissement physiologique à l'expiration.
 - . Rétrécissement permanent affectant un ou plusieurs orifices lobaires, rigide ou souple susceptible de céder spontanément ou sous l'influence d'une injection d'aminophylline ou d'un badigeonnage à l'adrénaline. Ce qui

tend à indiquer que la part du spasme s'impose sans équivoque.

Les études histologiques ont étayé et confirmé les données de la bronchoscopie objectivant notamment d'une manière constante l'hypercrinie avec les cellules caliciformes bourrées de mucus, les glandes dilatées et remplies de sécrétion.

La conjonction des données endoscopiques et histologiques permettait de définir les quatre lésions fondamentales de la crise d'asthme :

- . bronchospasme,
- . hypersecrétion muqueuse,
- . infiltration éosinophilique locale,
- . hyperhémie et oedème de la muqueuse.

De ces quatre éléments, seul le bronchospasme n'a jamais été prouvé de façon péremptoire et indiscutable. Phénomène fonctionnel par excellence, il échappe à toute méthode d'investigation rigoureusement objective.

Son existence, pourtant incontestable, et la preuve de son rôle dans la pathogénie s'appuient sur des arguments indirects de valeur inégale. Le plus important, d'ordre pharmacodynamique, réside justement dans l'action spectaculairement résolutive des adrénérgiques sur la crise d'asthme qui ne peut s'expliquer, nous le reverrons, que par le relâchement des muscles bronchiques.

DIXON et BRODIE en 1903 supposent qu'il s'agit là d'un phénomène bronchodilatateur mais n'arrivent pas à confirmer le résultat expérimentalement puisqu'ils notent conjointement que l'administration d'extraits surrénaux sont inefficaces ou même bronchoconstricteurs.

PREVOST et SALOZ en 1909 admettent que l'adrénaline est sans action bronchique, tandis que GAMRAT, en 1909 également, observe un indiscutable effet bronchodilatateur. DIXON et RANSOM en 1912 montrent que la stimulation de l'extrémité caudale du sympathique cervical sectionné provoque une bronchodilatation.

Divers auteurs ont alors contribué à établir les différentes modalités de cette innervation bronchodilatatrice d'origine sympathique en stimulant soit le sympathique cervical droit, soit le ganglion stellaire droit, soit l'anse de VIEUSSSENS (SALOZ 1914, LE BLANC 1924, BRAEVCKER 1925, CORDIER et MAGNE 1927).

Selon toute apparence, ces fibres broncho-dilatatrices sont de nature adrénergique (JACKSON 1912, Co TUI, BURSTEIN et WRIGHT 1936). Pour SALOZ (1914), il est évident que cette action bronchodilatatrice ne se manifeste que vis à vis d'un certain tonus constricteur spontané ou provoqué par la stimulation du vague ou l'administration de substances broncho-constrictives.

Cette bronchodilatation fut retrouvée par de nombreux auteurs selon des protocoles expérimentaux divers :

- . sur organe isolé (TRENDELENBURG 1912, PARK 1912, MACHT et TING 1921).
- . sur poumon ventilé et perfusé (LOHR 1924, BAEHR et PICK 1913).

- . sur poumon perfusé par la trachée (SOLLMANN et OETTINGEN 1927, WARNANT 1929).
- . sur trachée (DIXON et RANSOM 1912, GOLLA et SYMES 1914, FLOREY et WELLES 1931).
- . sur animal entier avec circulation pulmonaire intacte (JANUSCHKE et POLLAK 1911, PAL 1912, DIXON et RANSOM 1912).

Cet effet bronchodilatateur fut amplement confirmé par la suite et admis couramment comme effet normal. Cependant, dans de nombreuses expériences, l'action préalable d'un agent broncho-constricteur est nécessaire pour l'extérioriser.

Toutefois, fait important, cet effet broncho-dilatateur fut controversé très tôt par un certain nombre d'auteurs qui observèrent une bronchoconstriction indéniable.

DIXON et RANSOM (1912) le notent occasionnellement chez le chat, BRAEVCKER (1925) plus régulièrement chez le chien.

GOLLA et SYMES (1913), BULLOWA et GOTTLIEB (1920), EICHLER et MUGGE (1931), KIESE (1935), retrouvent cette broncho-constriction adrénalinique.

Sur poumon isolé et perfusé, DALY, HEBB et PETROVSKAIA en 1942 constatent que l'adrénaline n'entraîne de bronchodilatation qu'au début de la perfusion et que plus tard l'action disparaît pour éventuellement se transformer en une action bronchoconstrictive.

Cette action paradoxale fut alors imputée hâtivement à un vieillissement de la préparation (PETROVSKAIA) ou à un déplacement du potassium (HEBB et NINNO SMITH).

Parallèlement à tous ces travaux, MELVILLE (1938),

KONZETT et HEBB (1949) montraient que la noradrénaline agit sur la bronche de la même manière que l'adrénaline mais que son efficacité est 5 à 20 fois moindre.

Toute cette série de travaux et d'expérimentations appelle deux remarques :

a) Dès le début des recherches, l'action de l'adrénaline sur les bronches semble double, constrictrice et dilatatrice, et contradictoire. Cette contradiction, apparente nous le reverrons, est d'ailleurs confirmée par les travaux modernes. HARICHAUX et coll. (1968) étudient, sur le cobaye, l'action bronchomotrice de l'adrénaline et de la noradrénaline I.V. sur le tonus bronchique de repos. Ils notent les résultats suivants :

adrénaline (84 animaux)

- . 31 bronchodilatations
- . 30 bronchoconstrictions
- . 23 effets nuls

noradrénaline (31 animaux)

- . 26 bronchoconstrictions
- . 4 effets nuls
- . 1 bronchodilatation.

Cette dualité d'action apparente, dont le mécanisme est maintenant élucidé, avait été décelée précocement par les premiers expérimentateurs.

Cause de perplexité pour les physiologistes, elle portait déjà en elle le germe des accidents qui allaient rapidement alerter les cliniciens.

b) Quelque soit la signification physiologique de

l'effet bronchoconstricteur de l'adrénaline, celui-ci restait rare en regard de la fréquence de la bronchodilatation qui fut rapidement admis comme l'effet physiologique normal.

Ceci, adjoint au fait que la bronchodilatation semblait plus puissante en cas de bronchospasme préexistant, allait inciter rapidement les cliniciens à employer les adrénergiques comme thérapeutique héroïque de la crise d'asthme.

En 1935, GRAESER et ROWE démontrèrent l'efficacité de l'adrénaline chez l'asthmatique.

Malgré la fréquence des effets secondaires inhérents à leur nature pharmacologique (palpitations, tachycardie, élévation tensionnelle), l'utilisation des adrénergiques fut créditée d'emblée d'une activité brillante.

Que ce soit sur l'asthme provoqué expérimentalement par l'administration d'allergènes ou d'acétylcholine ou sur l'accès spontané ; que ce soit sur le plan clinique avec disparition de la dyspnée et des sibilances en quelques minutes ou sur le plan fonctionnel avec retour rapide à la normale du VEMS et du rapport de TIFFENEAU ; l'action des adrénergiques semblait rapide, totale et constante. L'adrénaline occupe le premier plan pendant de nombreuses années. Elle fut utilisée pure par voie sous-cutanée, associée à la post hypophyse, sous forme d'extrait surrénal total ou de pulvérisations buccales.

On utilise également l'éphédrine par voie sous-cutanée ou entérale. Le succès fut immédiat, leur usage devait se répandre rapidement.

Ce fut "l'âge d'or" des adrénérgiques. Il allait être éphémère. Les déceptions devant être à la mesure des espérances.

2°) - LES ACCIDENTS ET LA CONDAMNATION

Le premier accès dyspnéique typique mortel est rapporté par FRAENKEL en 1904. La première observation anatomo-clinique d'asthme mortel est publiée en 1922 par HUBER et KOESSLER.

L'année suivante en 1923, LEMIERRE, KINDBERG et LEVESQUE signalent le premier cas d'asthme mortel en France.

Ces observations restent, malgré tout, exceptionnelles, et la maladie asthmatique continue à bénéficier d'une solide réputation de bénignité.

Les aphorismes des vieux auteurs restent encore d'actualité :

"L'asthme est un brevet de longue vie" (TROUSSEAU).

"L'asthme ne tue pas" (PETER).

et il paraît acquis que le pronostic vital ne se trouve jamais mis en jeu.

Mais, parallèlement à l'extraordinaire essor des traitements par les adrénérgiques, on va bientôt voir apparaître un certain nombre d'observations de formes gravissimes et mortelles d'asthme. Il s'agit, paradoxalement, de malades soumis à un traitement sympathomimétique souvent particulièrement énergique.

En 1933, ANTONIAZZI cite l'observation d'un

asthmatique qui évolue vers la mort malgré l'administration quotidienne de 15 cc. d'adrénaline et note que cette drogue apparaît inopérante à mesure qu'approchent les derniers jours.

En 1937, plusieurs auteurs dont CANTONNET, JACQUELIN et SOULIGNAC dans sa Thèse s'élèvent déjà contre l'usage abusif des sympathomimétiques et décrivent un syndrome d'asthme "drogué".

Le nombre de ces publications augmentant régulièrement, la responsabilité des sympathomimétiques commence à être fortement soupçonnée même si le mécanisme de la nocivité d'un médicament dont l'activité est toujours initialement brillante reste méconnu. Une certaine défiance s'installe.

En 1939, DEDIBOUR d'une part, FACQUET et CLAISSE d'autre part, signalent de nouveau les grands dangers de l'abus de l'adrénaline. Employée itérativement chez certains malades, elle finit par entraîner un bronchospasme et une réaction sécrétoire. Il s'agit d'une véritable inversion de l'action de l'adrénaline.

A partir de cette date, on assiste à une véritable éclosion d'accidents graves et de publications insistant sur leur nature iatrogène.

En 1940, TORT dans sa thèse, fait l'historique des cas mortels d'asthme et pense que le rôle de l'adrénaline est indiscutable.

CLAUDE en 1941 publie sur les dangers des pulvérisations d'adrénaline, FOURESTIER en 1943, insiste sur le même fait.

De toutes ces publications, se dégagent deux

faits importants :

- . Ces accidents graves surviennent pour des doses importantes, chez des sujets utilisant jusqu'à plusieurs dizaines de fois par jour des pulvérisations par aérosoliseurs humides ou par "poires" ou bien même ayant reçu des injections répétées, et ceci, pendant des mois ou même plusieurs années.
- . Leur mécanisme reste inexpliqué. Certes, dès les expérimentations initiales, certains auteurs avaient signalé l'existence possible d'une bronchoconstriction adrénalinique, mais ceci ne peut expliquer l'inversion secondaire de l'action du médicament.

Toutes ces réserves et ces mises en garde vont trouver leur conclusion dans la mise au point définitive de HAMBURGER, MILLIEZ et HALPERN. Le 9 mai 1947, dans une communication devant la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, ces auteurs rapportent l'installation d'un état de mal asthmatique coïncidant avec l'augmentation progressive des doses de préparations adrénalinées injectables.

Il s'agit d'une femme de soixante ans, asthmatique de longue date, utilisant depuis deux ans éphédrine, evatmine et sérum de Heckel.

Devant l'accroissement de la fréquence de ses crises, la malade en vient à augmenter progressivement le nombre des injections d'Evatmine. La veille de son admission, elle reçoit dix-huit injections dans les 24 heures ! Elle est hospitalisée le lendemain en état de mal.

Le rôle déterminant de l'adrénaline ne semble pas discutable. Pourtant disent ces auteurs : "il se pourrait que ce soit l'aggravation spontanée de la maladie qui entraîne l'usage de doses plus élevées, et non l'usage de ces doses plus élevées qui entraîne l'aggravation de la maladie".

C'est pour trancher ce problème, qu'ils s'adressent à l'expérimentation.

Ils utilisent une technique d'enregistrement du tonus bronchique du cobaye, et mesurent à intervalles réguliers l'intensité du bronchospasme en injectant toutes les trois minutes une même dose d'acétylcholine. Un sympathomimétique est alors administré à l'animal.

Pendant un certain temps, l'acétylcholine perd son pouvoir bronchoconstricteur. Puis le bronchospasme réapparaît et finit par atteindre son niveau initial. Mais, après ce retour à la normale, l'intensité du bronchospasme, pour une même dose d'acétylcholine, continue d'augmenter pour atteindre le double de sa valeur initiale. Si les injections de sympathomimétique sont répétées plusieurs fois, on voit une sommation des effets d'exaltation secondaire et un bronchospasme intense succède à l'inhibition très passagère provoquée par l'adrénaline. On limite ainsi les conditions d'apparition de l'état de mal chez l'homme. Les mêmes résultats sont obtenus avec l'éphédrine.

Par conséquent, après la phase d'inhibition, le sympathomimétique a déclenché une exaltation des plus nettes du tonus bronchique.

Cette expérimentation apporte un argument très puissant en faveur du rôle nocif que les médicaments sympa-

thomimétiques peuvent jouer dans l'évolution d'un asthme bronchique et de leur responsabilité dans l'installation d'un état de mal.

A la suite de cette communication, la condamnation est portée. Elle est prononcée d'une façon claire et définitive par PERRAULT : "Les adrénaliniques sont incontestablement aggravants, non seulement par l'accentuation du bronchospasme que par leur effet sécrétoire. En présence de tout asthmatique, le devoir du thérapeute est d'abord de supprimer l'usage des adrénaliniques"; et TURIAF : "L'action néfaste de tous les sympathomimétiques chez les asthmatiques ne saurait être suffisamment dénoncée. Il n'est pas douteux que des états de mal puissent se développer à la suite de l'abus de l'adrénaline, l'éphédrine et leurs dérivés. Il faut renoncer aux sympathomimétiques non seulement pour traiter l'état de mal, mais aussi les crises d'asthme en apparence les plus banales".

L'anathème est jeté et l'adrénaline va être brûlée par ceux mêmes qui l'avaient adorée.

Le souvenir de ces échecs thérapeutiques va être si vif que la condamnation va s'entourer d'un climat presque passionnel. Elle va survivre très longtemps, en France tout au moins, et les revues générales françaises récentes sur le traitement de l'asthme ne citent plus du tout les adrénaliniques ou les rejettent définitivement (Revue du Praticien 1961, Europa Medica 1963, Concours Médical 1964).

3°) - L'EXPLICATION ET LA REHABILITATION

1) - Le contre courant : utilisation de nouvelles substances en aérosols

Parallèlement à ce courant d'opposition, l'emploi des adrénérgiques dans le traitement de la crise d'asthme fait l'objet, tant en France qu'à l'étranger, de nouvelles études, notamment avec des formes d'administration différentes.

Dès 1940, KONZETT propose l'emploi de l'isoprénaline. Les résultats sont confirmés en 1942 par DAUTREBANDE qui l'administre en aérosols et note les faits suivants :

- effet antispasmodique très important,
- vaso-dilatation artérielle pulmonaire.

Cette dernière propriété distingue fondamentalement l'isoprénaline de l'adrénaline et de la noradrénaline qui sont vaso-constrictives. Toutefois, la réduction du tonus vaso-moteur obtenu par l'isoprénaline n'est apparent que si ce tonus est préalablement accru (par l'hypoxie par exemple).

D'autre part, l'isoprénaline diminue la sécrétion bronchique en réduisant le nombre des cellules sécrétoires et en augmentant celui des cellules ciliées.

De cette action bronchodilatatrice, peut résulter un effet ventilatoire qui se traduit parfois même sur la ventilation de repos par une augmentation du volume courant et une diminution de la fréquence respiratoire.

En étudiant les propriétés des aérosols d'isoprénaline, DAUTREBANDE observe des réactions générales brèves mais intenses en rapport avec la résorption.

En aérosols à 1 % : chute de la tension artérielle, tachycardie, lipothymies, douleurs de type angineux

sont observées.

L'auteur signale le danger des inhalations d'isoprénaline à 1 %. Mais, parallèlement, il insiste sur l'innocuité des solutions à 1 ‰ qui possèdent les mêmes propriétés bronchodilatatrices que la solution à 1 %.

"Qu'il y ait, ou non, des manifestations générales, l'isoprénaline jouit de propriétés pneumodilatatrices exceptionnellement puissantes, et de plus, particulièrement longues.

Dix inspirations à 1 ‰ exercent une action profonde et durable sans qu'on observe, chez le plupart des sujets, des symptômes alarmants de pénétration générale".

Par ailleurs, DAUTREBANDE fournit un apport considérable en précisant la technique de l'aérosol et en montrant la préférence que l'on doit lui accorder.

C'est la voie d'administration qui permet d'obtenir les doses actives les plus faibles possibles.

Mais, pour ce faire, la qualité technique de l'aérosol doit être impeccable.

La taille des particules est fondamentale. Il est nécessaire que les particules du dispersat soient fixées électivement au niveau des bronches de petit calibre. De ce fait, la taille des gouttelettes doit être comprise entre 1 et 2,5 microns.

Par ailleurs, elles doivent être homogènes et la suspension stable.

En fait, le nombre et la diversité des facteurs susceptibles de faire varier la fixation sur les voies respiratoires des particules inhalées sont tels qu'il est à priori vain de vouloir rechercher une relation quantitative

entre l'effet et la dose de drogue administrée.

A la suite de ses travaux, DAUTREBANDE met au point un aérosoliseur, l'"Aérolone" qui répond aux principaux critères indispensables et dont l'utilisation va être largement répandue.

L'intérêt continue à se porter sur l'isoprénaline (HALPERN et coll. 1947, CHARLIER 1948) et en particulier sur son utilisation en aérosols.

Les propriétés de l'isoprénaline vont recevoir confirmation officielle, le test à l'aleudrine devient partie intégrante de l'exploration fonctionnelle respiratoire et est universellement utilisé chaque fois que l'on veut prouver la nature bronchospastique d'une anomalie spiropographique.

Il est à noter que pendant tout ce temps, l'adrénaline racémique à 2,25 % est largement utilisée aux Etats-Unis chez les asthmatiques (GRAESER 1939, SEGAL 1943, WESTGTT et GILLSON 1943, RICHARDS, BARACH et CROMWELL 1940, BARACH 1943). Si tant est que la crainte des sympathomimétiques est toujours restée beaucoup plus vive en Europe que chez les Anglo-Saxons.

Parallèlement aux innombrables travaux consacrés à l'isoprénaline, d'autres dérivés apparaissent et en 1961, ENGELHARDT propose l'orciprénaline qui connaît un succès notable. Son action bronchodilatatrice est étudiée notamment par GUEBELLE et SANTERRE en 1964, et de nombreux auteurs vont se consacrer à l'étude comparative de l'activité respective de l'isoprénaline et de l'orciprénaline (AEPLI 1965, MARCELLE et PETIT 1963, MINETTE et PATIGNY 1964, KOURILSKY 1965, SADOUL 1965, GROSS et SADOUL 1966, MERSCH 1966).

De tous ces travaux, il ressort que la toxicité de ces deux médicaments est faible en regard des doses thérapeutiques qui se révèlent utiles.

D'une part, il n'a pas été observé d'accidents, d'autre part, les incidents enregistrés l'ont été pour des doses largement supérieures à celles permettant d'obtenir une sédation du bronchospasme (entre 100 et 200 pulvarisations quotidiennes de l'un ou l'autre produit !). Malgré ces abus, la dose totale absorbée en 24 heures par ces malades reste relativement faible puisque pour 200 bouffées quotidiennes d'isoprénaline, le sujet a inhalé au maximum 18 milligrammes du produit soit une quantité inférieure à une tablette du commerce.

Chaque bouffée d'aérosoliseur doseur libère :

- 90 microgrammes d'isoprénaline,
- 750 microgrammes d'orciprénaline.

Les accidents mortels publiés, qui ont largement contribué à l'assimilation de l'adrénaline et des béta sympathomimétiques font état de doses nettement plus élevées (20 tablettes par jour dans l'observation de MOULIS 1960, par exemple, ce qui équivaldrait à quelque 4000 inhalations !).

Sur le plan cardio-vasculaire, les réactions sont très discrètes : les variations tensionnelles sont rares et minimes, la fréquence cardiaque ne s'élève que de façon très discrète, palpitations et douleurs rétro-sternales ne sont signalées que de manière tout à fait exceptionnelle.

Bien que les doses d'orciprénaline nécessaires pour obtenir un effet thérapeutique soient plus élevées que pour l'isoprénaline, la majorité des auteurs s'accorde à reconnaître que les effets cardio-vasculaires sont moins

marqués avec l'orciprénaline qu'avec l'isoprénaline.

Sur le plan de l'activité bronchodilatatrice, l'efficacité des deux produits est sensiblement identique.

La rapidité d'action est égale et souvent spectaculaire.

La seule différence notée par la majorité des expérimentateurs réside dans la durée d'action plus importante pour l'orciprénaline.

La somme de tous ces travaux témoigne de l'intérêt qu'ont suscité ces deux produits, et, de ce fait, on constate une extension progressive de l'utilisation de l'iso et de l'orciprénaline dans le traitement de la crise d'asthme.

Leur utilisation sous forme d'aérosols et la démonstration expérimentale de ses avantages explique en partie le succès enregistré par cette thérapeutique. Mais, un autre facteur fondamental, va venir totalement modifier l'opinion générale sur les sympathomimétiques, c'est la compréhension des accidents.

2) - Compréhension des accidents : bases physiologiques nouvelles

La compréhension des accidents des sympathomimétiques s'est faite progressivement depuis 1961, surtout grâce aux travaux d'expérimentation animale.

BACQ et coll. 1961 ouvraient la voie qu'allaient suivre PHILLIPOT et GOFFART 1961 et 1963, HARICHAUX et coll. 1964 à 1967, et ARIENS 1964.

Les différents travaux consacrés à l'étude des réactions bronchiques aux adrénérgiques sont la suite logique et la transposition de l'hypothèse d'ÅHLQUIST en 1948

qui fut le grand novateur en introduisant la notion de récepteurs adrénergiques alpha et béta d'effets opposés pour expliquer la dualité d'action des adrénergiques.

Il a été longtemps classique de distinguer parmi les sympathomimétiques deux groupes de substances : les "parfaits" et les "imparfaits". Ces derniers étant ceux qui reproduisent certains effets du sympathique à l'exclusion d'autres.

Longtemps obscur, ce problème de pharmacodynamie a été résolu par l'hypothèse d'ÅHLQUIST. On sait maintenant que les tissus et organes effecteurs, récepteurs sympathiques se rangent en deux catégories :

- les alpha récepteurs, responsables de la vasoconstriction,
- les béta récepteurs, responsables de la vasodilatation.

L'adrénaline est un sympathomimétique parfait parce qu'elle agit également sur les deux types de récepteurs.

Au contraire, les autres sympathomimétiques sont imparfaits car leur action prédomine sur l'un ou l'autre type. C'est ainsi que l'on peut les ranger en deux catégories :

- les alpha sympathomimétiques (noradrénaline),
- les béta sympathomimétiques (isoprénaline).

Cette notion de récepteur alpha et béta primitivement localisée aux vaisseaux dans l'hypothèse d'ÅHLQUIST a été étendue aux bronches. On peut ainsi distinguer un effet alpha bronchoconstricteur et un effet béta broncho-dilatateur.

Les deux types de récepteurs alpha et bêta existent au niveau de la bronche, leur répartition est variable suivant les espèces animales et même suivant les individus. Mais, dans l'ensemble, ce sont les récepteurs bêta qui prédominent.

A la suite des nombreux travaux expérimentaux récents, le mode d'action des principaux sympathomimétiques est maintenant bien connu :

- l'adrénaline stimule les deux types de récepteurs,
- la noradrénaline stimule principalement les récepteurs alpha,
- l'isoprénaline et l'orciprénaline stimulent essentiellement les récepteurs bêta.

Ces dissociations ont été mises en évidence de façon indiscutable par les travaux récents notamment de HARICHAUX et coll.

Après administration d'une substance bêta bloquante (propanolol par exemple) l'adrénaline, la noradrénaline et l'isoprénaline deviennent bronchoconstrictrices de façon plus ou moins nette témoignant de leur activité alpha plus ou moins importante. L'orciprénaline ne le devient pratiquement jamais.

D'autre part, il a été possible d'objectiver sur le territoire bronchique un autoblocage des récepteurs bêta par administration répétée de petites doses d'un bêta stimulant. Cette constatation, déjà notée à propos des territoires vasculaires par CHATONNET et VIAL en 1956, permet de proposer une interprétation aux accidents des adrénérgiques.

Tableau résumant les différents travaux consacrés
à l'étude des réactions bronchiques aux adrénergiques

Substance	Nature de l'action	Effet bronchomoteur	Auteurs
Adrénaline	Alpha	B.C. après blocage bêta	CASTRO de la MATA 1962 NAGASAKA et coll. 1964 HARICHAUX et MOLINE 1965
	et Bêta	B.D. prépondérante	GAMRAT 1909 et nombreux auteurs
Noradrénaline	Alpha (principalement)	B.C. d'emblée (par stimula- tion des rares récepteurs alpha)	PHILLIPOT et GOFFART 1961 HARICHAUX et MOLINE 1964
	et Bêta (accessoirement)	B.D. faible (par stimula- tion des ré- cepteurs bêta prépondérants)	TAINTIER et coll. 1962 HAZARD et coll. 1957
Isoprénaline	Bêta	B.D. prépondérante	KONZETT 1940 et nombreux auteurs
	faiblement Alpha	B.C. inconstante	HARICHAUX, SCHMITT et coll. 1965 MERSCH 1966
		après blocage Bêta	BAUDOIN, HARICHAUX et coll. 1966

Les accidents rapportés par DEDIBOUR, puis HAMBURGER, MILLIEZ et HALPERN, BLAMOUTIER et CLAUDE paraissent imputables à un effet secondaire bronchoconstricteur de nature alpha dont l'existence est maintenant bien établie.

L'adrénaline stimulant les deux types de récepteurs, la bronchoconstriction observée lors de son usage abusif serait liée à la "saturation" des récepteurs bêta ou à "l'épuisement" des possibilités de réponse bêta lors de l'administration des sympathomimétiques.

Dans ces conditions, c'est l'effet alpha bronchoconstricteur qui serait extériorisé. Il disparaît normalement devant l'effet bêta bronchodilatateur prédominant.

Cette explication est la déduction logique de l'extériorisation des effets bêta après adrénolytiques (vaso-dilatation et hypotension par adrénaline après administration d'ergot de seigle ou de yohimbine - HERMANN 1955) et de la mise en évidence d'une action alpha après bêta bloquants (propanolol ou dextromoramide - HARICHAUX 1965).

Les mêmes explications sont exposées par GROSS et SADOUL 1965 et par CHARPIN et coll. 1966.

Dès lors, la condamnation formelle de l'emploi des sympathomimétiques dans l'asthme doit être nuancée et leur utilisation peut être proposée avec logique et discernement.

3) - La réhabilitation

Deux grandes idées générales ressortent de la source de tous les travaux ci-dessus exposés.

a) Importance de la voie d'administration

Les substances sympathomimétiques à action bêta sont en fait, des sympathomimétiques à action bêta prédominante, car il persiste pratiquement toujours un discret effet alpha. Cette activité alpha, pour minime qu'elle soit, risque de devenir gênante pour des doses supra-thérapeutiques. Or, on sait la tendance irrésistible des grands dyspnéiques à dépasser les doses prescrites envers et contre tous avertissements.

D'autre part, on ne saurait perdre de vue que certains effets bêta ne concernent nullement l'action bronchomotrice et peuvent se révéler gênants, en particulier la tachycardie.

Aussi ne suffit-il donc pas de retenir un sympathomimétique bêta pour voir disparaître tout accident. Il faut l'utiliser de telle façon que la bronchodilatation soit l'action élective, sinon exclusive. Cette action peut être obtenue en apportant le médicament au lieu même où il doit agir, c'est-à-dire au niveau des bronchioles.

La voie générale, parentérale ou orale, exigeant des doses plus élevées est susceptible de provoquer des effets secondaires et doit être rejetée.

CHARPIN et coll. étudiant les propriétés bronchodilatatrices de l'orciprénaline, considérée comme un sympathomimétique bêta pratiquement pur, ont bien mis en évidence le contraste très remarquable entre les différentes formes d'administration du médicament :

- Chez 8 malades recevant des injections à 0,5 mg,
il a été noté 5 fois des tremblements, des

palpitations ou de l'insomnie suffisamment gênants pour faire suspendre le traitement.

- Chez 35 malades recevant des comprimés à 0,02 g ces incidents latéraux ont été notés encore 14 fois, les tremblements en particulier étaient présents chez 14 patients. 3 fois, le traitement a dû être interrompu du fait des incidents latéraux.

- Chez 75 malades qui ont reçu des aérosols, aucun n'a signalé d'effet secondaire gênant.

La pénétration profonde du produit n'est pas nécessairement réalisée par l'emploi d'un pulvérisateur ou d'un générateur donnant des particules inférieures à 5 microns.

Les volumineuses gouttelettes émises par les pulvérisateurs à main n'agissent que par voie générale car elles s'arrêtent au niveau des voies aériennes supérieures.

Les générateurs d'aérosols souvent imparfaits peuvent donner naissance à des aérosols instables. L'emploi de certaines solutions produit des brouillards instables qui se condensent et ruissellent sur les parois pharyngées.

Au contraire, certaines solutions contenant du propylène glycol par exemple, donnent des aérosols particulièrement stables.

L'apparition des aérosoliseurs doseurs délivrant une dose précise et minime de médicaments semble constituer une incontestable amélioration sur ce plan. Les particules produites sont alors des particules sèches, de véritables poussières dont le calibre est en général inférieur à 5 microns.

Inhalés au cours d'une inspiration profonde, ces

cristaux pénètrent jusqu'à la jonction bronchiolo-alvéolaire et se déposent sur la muqueuse à condition qu'une expiration ne fasse pas immédiatement suite à l'inspiration. Cette apnée consécutive à l'inspiration profonde est absolument fondamentale.

C'est dire qu'avec l'aérosol le plus parfait, il n'y aura de pénétration dans les bronches et d'activité thérapeutique que si le malade inhale profondément et maintient une apnée secondaire.

Cette inhalation correcte exige un minimum d'entraînement. C'est dire que cette méthode n'est guère à conseiller en cas de polypnée ou de crise dyspnéique intense. Certains malades ne pouvant respecter la synchronisation indispensable entre l'inspiration et le déclenchement de la bouffée ne pourront obtenir un soulagement que par l'absorption d'une dose excessive de médicaments. Ce sont des candidats à l'échec ou à l'abus chez lesquels il vaut mieux renoncer à l'emploi des aérosoliseurs.

Cette voie d'administration implique donc deux conditions indispensables :

- un générateur d'aérosol techniquement parfait,
- l'apprentissage du malade et le respect d'un mode d'utilisation très précis.

b) Importance du choix du produit

Certains sympathomimétiques peuvent être considérés comme dangereux. Ce sont ceux dont la composante alpha est forte ou prédominante, et qui peuvent voir leurs effets bronchiques s'inverser. Ce sont par exemple, l'adrénaline et l'éphédrine. Certaines spécialités pharmaceutiques encore très

utilisées en contiennent (Sérum de Heckel*, Evatmine*, Dyspné-Inhal*). On doit faire les plus expresses réserves sur l'utilisation de ces produits qui n'apportent pas de sécurité absolue. A fortiori, les alpha sympathomimétiques sont-ils à rejeter formellement ?

Par contre, d'autres bronchodilatateurs sont acceptables sur le plan physio-pharmacologique. Ce sont ceux qui stimulent électivement (ou presque) les récepteurs bêta, tels que l'isoprénaline ou l'orciprénaline. Les accidents doivent rester très rares avec ces substances.

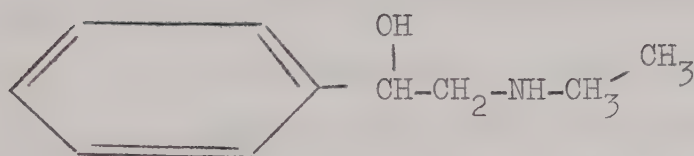
Les bêta sympathomimétiques sont caractérisés par la présence dans leur molécule sur l'azote de la fonction amine d'un radical méthyl simple ou plural. C'est lui le responsable de l'effet bêta. Totalemt absent de la noradrénaline, c'est un méthyl simple pour l'adrénaline, un diméthyl pour l'orciprénaline comme pour l'isoprénaline.



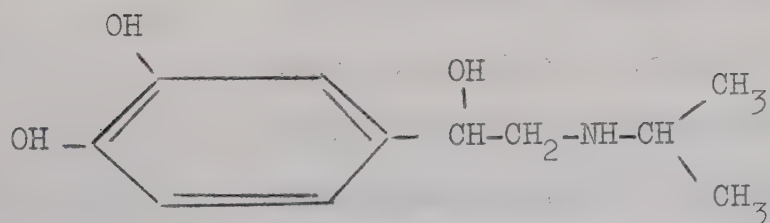
ADRENALINE



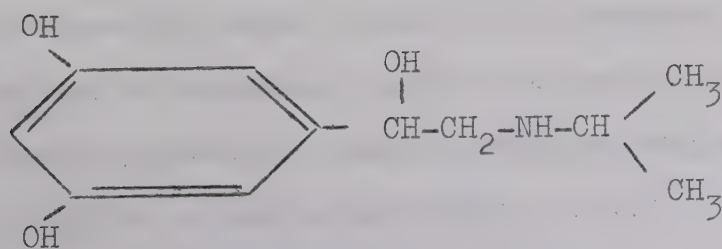
NORADRENALINE



EPHEDRINE



ISOPROPYLNORADRENALINE



ISOPRENALINE

c) La réintégration des sympathomimétiques dans
l'arsenal thérapeutique

A la lumière de ce qui vient d'être dit, peut-on considérer que les sympathomimétiques ont de nouveau leur place dans le traitement de l'asthme ? La condamnation peut-elle être levée ?

Il semble que la majorité des auteurs français s'accorde à la reconnaître.

KOURILSKY (1965) : "Au total, nous pensons que, par sa forme de présentation et par ses propriétés pharmacodynamiques, l'orciprénaline permet d'envisager sous un nouvel angle le traitement sympathomimétique de l'asthme.

. L'administration sous forme d'un aérosol véritable permet d'atteindre directement le muscle bronchique tout en réduisant le risque d'effets secondaires.

. La longue durée de l'action bronchodilatatrice doit permettre d'éviter des prises itératives donc de réduire le risque d'accoutumance qui était jusqu'ici le principal obstacle au traitement sympathomimétique de l'asthme".

SADOUL (1965) : "En France, après la deuxième guerre mondiale, les médecins hospitaliers ont jeté l'anathème contre les sympathomimétiques. On l'a fait avec passion, c'est-à-dire sans toujours suffisamment de discernement. Ayant participé moi-même à cette campagne d'opposition aux sympathomimétiques, je tiens à préciser aujourd'hui la place et l'utilité de ces médicaments (.....)

C'est avant tout en aérosols que les sympathomi-

métiques peuvent être prescrits. L'emploi chez des milliers de malades, depuis plus de 10 ans, de l'Aérolone de DAUTREBANDE, ne nous a jamais donné d'accidents, tout en se révélant très efficace. Depuis quelques années, l'emploi d'aérosoliseurs doseurs donnant, sous une forme très pratique des aérosols secs et dosés d'isoprénaline, nous a permis de beaux succès. A condition d'employer des doses inférieures à 100 microgrammes par pulvérisation, nous n'avons jamais observé d'accidents et les incidents mineurs ne sont apparus que pour des abus manifestes".

CHARPIN et coll. (1966) : "Les sympathomimétiques actuels administrés sous forme d'aérosols dosés, peuvent donc nous semble-t-il, retrouver une place officielle dans le traitement de l'asthme bronchique.

Ils ont tout d'abord une place dans la trousse d'urgence du médecin. Confronté avec une crise d'asthme aiguë, celui-ci sera plus efficace en administrant 2 ou 3 bouffées d'un bronchodilatateur qu'en injectant théophylline ou même cortisone soluble, tout ceci, naturellement, dans l'attente d'un traitement de fond plus rationnel. (.....) En dehors des cas d'urgence, quelles sont les indications possibles de ces médicaments ?

- L'asthme de type I à crises très espacées épisodiques. Aucun traitement n'est plus efficace et plus économique.

- Dans l'asthme de l'enfant, on peut, si la mère est intelligente, lui remettre sans trop de dangers ces aérosols dont elle contrôlera elle-même l'utilisation épisodique.

- Dans l'asthme de l'adulte, lorsque nous avons affaire à un malade raisonnable, atteint d'un asthme de type I ou II, ou d'un asthme de type III mais qui est bien contrôlé par la corticothérapie, il n'y a pas d'inconvénient, nous semble-t-il à utiliser les sympathomimétiques en précisant au malade que ces deux bouffées d'aérosols ne peuvent être utilisées que deux ou trois fois par 24 heures au maximum et pour franchir un mauvais passage.

Il reste bien entendu

- que ces calmants ne sauraient en aucune façon dispenser d'un traitement de fond, sauf peut-être en face d'un asthme particulièrement bénin,

- que chez l'asthmatique grave, l'usage des sympathomimétiques paraît peu souhaitable sinon à titre de complément tout à fait exceptionnel, car l'asthmatique grave sera forcément tenté d'en abuser et de s'y accoutumer par conséquent".

On peut, de ces citations, dégager les règles générales qui semblent être admises quant à l'utilisation des sympathomimétiques :

1) Béta sympathomimétiques exclusivement (tout au moins à activité bêta largement prédominante).

2) Employés sous forme d'aérosols et d'aérosols vrais (SADOUL insiste particulièrement sur ce fait : "En terminant, nous voudrions insister sur le fait que les sympathomimétiques utilisés en aérosoliseurs doseurs ne peuvent avoir une action que s'ils sont correctement utilisés par le malade")

3) Pour des indications bien définies (CHARPIN).

Néanmoins, la réhabilitation n'est pas totale, l'unanimité n'est pas faite, des craintes subsistent.

DEPIERRE (1965) : "Bientôt, l'autorité de M. SADOUL sera invoquée pour fournir à tous les asthmatiques des nébuliseurs qui ne quitteront plus leurs poches".

TURIAF (1967) : "Diverses publications ont essayé de réhabiliter les sympathomimétiques pour le traitement de la dyspnée asthmatique. Parmi les substances utilisées, l'isoprénaline et l'alupent semblent celles qui ont retenu le plus l'attention des auteurs. Administrées en aérosols secs, elles sont douées d'un pouvoir bronchodilatateur d'une durée supérieure à celle de l'éphédrine sans posséder leurs inconvénients sur le système neuro-végétatif. Il me paraît inopportun d'accorder à ces produits une publicité tapageuse.

Il est certain que leur action empêchante de la dyspnée est réelle, nous l'avons reconnue formellement (....) mais leur usage immodéré risque de conduire les malades aux mêmes désordres bronchiques et neuro-végétatifs indésirables qui, naguère, grèvaient l'administration pléthorique de l'adrénaline, l'éphédrine et de ses dérivés d'usage courant".

cloche spirographique, la difficulté d'interprétation de certains tracés rendent contestable la précision de cette méthode (....). Seules sont utilisables les méthodes qui permettent de mesurer les résistances dynamiques pulmonaires dont les variations sont inversement proportionnelles au calibre des voies aériennes".

La résistance dynamique pulmonaire est définie par l'équation : $R = \frac{P}{V}$

R : résistance dynamique

P : gradient de pression alvéolo-buccal en cm H₂O

V : débit aérien en l/s.

Le débit aérien est mesuré en faisant respirer le sujet à travers un pneumotachographe.

Plusieurs méthodes permettent de mesurer le gradient de pression alvéolo-buccal :

- les variations de la pression intra-thoracique peuvent être enregistrées à partir d'une sonde à ballonnet placée dans l'oesophage.

- MARCELLE et PETIT préfèrent utiliser la technique de l'interruption du courant aérien. La mesure des variations de pression buccale au cours des interruptions du courant aérien fournit la valeur du gradient de pression alvéolo-buccale.

GUEBELLE et SENTERRE (1964), AEPLI (1965), SADOUL et coll. (1965) adoptent des positions analogues et des protocoles voisins.

- Enfin on peut utiliser le pléthysmographe corporel qui, seul, permet une mesure continue de la pression alvéolaire. Cette méthode qui autorise, selon certains,

l'approche la plus fine et la plus significative de la mesure des résistances dynamiques pose des problèmes techniques très délicats et reste peu utilisée.

A l'opposé, MINETTE et BRUNINX (1966) dans une importante étude sur la standardisation des tests broncho-dilatateurs, réalisée pour la C.E.C.A., se sont attachés à estimer la variabilité et la reproductibilité du VEMS comparativement aux autres méthodes de mesure et en particulier en "peak flow meter". Dans l'interprétation des résultats, les auteurs ont tenu compte de l'état fonctionnel de base. Il leur a également paru intéressant de comparer les résultats obtenus à ceux constatés dans les mêmes conditions pour le VEMS $0,75s$ amputé des 100 ml initiaux selon CARPENTER et pour les débits intermédiaires mesurés sur la courbe expiratoire maximum : débits 0,25-0,75 s, 0,50-0,75 s et 200-1200 ml.

En conclusion, ils écrivent :

"En conclusion de cette comparaison, on n'a donc trouvé aucun argument justifiant l'abandon du VEMS en faveur des autres critères étudiés, pour les épreuves pharmacodynamiques".

Cette affirmation, en parfaite contradiction avec celle de MARCELLE et PETIT, prouve, s'il en était besoin, que le problème de la détermination des résistances dynamiques pulmonaires est non résolu et que le débat reste largement ouvert entre les physiologistes respiratoires.

1) - Le test à l'aleudrine

Les divergences notées à propos des méthodes de mesure des résistances dynamiques pulmonaires se retrouvent

au niveau de la nature des substances bronchodilatatrices utilisées et de leurs modalités d'administration. Là encore, il n'existe pas de standardisation en matière de tests bronchodilatateurs.

Les sympathomimétiques, de loin les plus couramment utilisés sont l'isoprénaline d'une part, et son dérivé l'orciprénaline d'autre part.

Ils sont administrés sous forme d'aérosols. Soit en flacon-doseur, à raison d'une ou deux bouffées délivrant une dose médicamenteuse variable selon le type de flacon utilisé, soit en aérosol vrai d'une solution au 1/1000e pendant une à deux minutes.

Les mesures spirométriques effectuées avant l'épreuve sont répétées quelques minutes (cinq à quinze en général) après l'administration du produit.

Là encore, les divergences persistent sur l'interprétation quantitative du phénomène. Le VEMS, encore pratiquement le plus utilisé, se trouvant amélioré, à partir de quel pourcentage d'amélioration la réponse est-elle considérée comme significative ? De 10 % pour certains auteurs à 25 % pour d'autres, c'est-à-dire que les estimations varient de plus du simple au double !

Enfin, la réponse étant considérée comme significative, de quoi est-elle significative ?

On sait depuis longtemps que la spécificité des tests à l'aleudrine ou à l'orciprénaline dans l'asthme est non avenue, et que bon nombre de bronchopneumopathies chroniques obstructives de toute nature sont susceptibles de donner des réponses voisines.

C'est dire, après ces quelques remarques, qu'un tel manque de standardisation dans les méthodes de mesure des résistances dynamiques pulmonaires, dans la nature et les doses des substances administrées, que de telles divergences dans l'interprétation quantitative et qualitative des résultats doivent rendre extrêmement prudents dans l'appréciation de la valeur des tests pharmacodynamiques à l'aleudrine ou à l'orciprénaline en exploration fonctionnelle respiratoire.

Sans vouloir en minimiser l'importance théorique, ces multiples restrictions en réduisent la portée pratique si l'on ne veut comparer que des éléments comparables.

Le test à l'aleudrine ou à l'orciprénaline objective une bronchoconstriction et prouve son caractère pharmacodynamiquement réversible. A ce titre, il a sa place de choix dans les méthodes d'exploration du tonus bronchique, même s'il ne peut à lui seul, préciser le siège, le mécanisme et la nature de cette bronchoconstriction.

2) - Le test au propranolol

Depuis l'introduction des substances bêta bloquantes et, en particulier, l'usage de plus en plus répandu du propranolol en cardiologie, de nombreux cas d'aggravations du syndrome obstructif, de déclenchements du bronchospasme, voire d'états de mal, ont été rapportés. De nombreux auteurs, dont MAC NEIL 1964 et 1966, ZAID et BEALL 1966, ont montré le rôle aggravant que pouvait jouer ces drogues chez l'asthmatique.

ZAID, dans son expérimentation, a étudié les modifications de la sensibilité à l'histamine ou à la métacholine

après administration de 0,1 mg/kg de propranolol par voie intra-veineuse,

- chez les sujets sains, le VEMS chute de 7,5 % après injection d'histamine et de 8,1 % après la nouvelle injection qui suit l'administration de bêta bloquant.
- chez les sujets asthmatiques, le VEMS chute de 16,6 % après la première injection et de 30 % après administration de bêta bloquants.

Il s'agit donc d'un très net accroissement de la sensibilité bronchique à l'histamine après propranolol chez l'asthmatique qui est statistiquement significatif.

Les résultats de MAC NEIL sont identiques.

Plus récemment, J. MARCHE, F.C. HUGUES et D. JULIEN (1970), ont repris le problème avec des doses beaucoup plus faibles et des modalités expérimentales bien standardisées.

Ils étudient les modifications du VEMS 15 et 30 minutes après injection I.V. d'une dose totale de 30 gamma/kg de propranolol (soit plus de 3 fois inférieure à celle utilisée par ZAID et BEALL, cette dose étant la plus faible capable d'entraîner un effet chronotrope négatif peut être considérée comme la posologie minimale active).

- chez les témoins, CV et VEMS demeurent inchangés. Le rapport de TIFFENEAU n'est pas modifié.
- chez les bronchitiques chroniques, les valeurs tendent à diminuer légèrement mais ne peuvent être considérées comme statistiquement significatives.

- chez les asthmatiques, la chute du VEMS à la 30e minute apparait comme un fait remarquable et habituel. La baisse est en moyenne de 29 % par rapport au chiffre initial. Une telle variation est d'autant plus significative que la dose de propranolol administrée est extrêmement faible, correspondant au seuil d'activité.

Il ressort donc de cette expérimentation qu'une très faible dose de propranolol de l'ordre de 2 mg pour un homme de 70 kg (rappelons que les comprimés d'Avlocardyl * sont dosés à 40 mg) est capable de modifier la ventilation des sujets porteurs de bronchopathie obstructive principalement lorsque la symptomatologie et l'évolution sont en faveur de la maladie asthmatique.

Ces résultats confirment la sensibilité très particulière des récepteurs adrénergiques des bronches à l'égard du propranolol chez l'asthmatique et impose qu'on écarte formellement l'emploi du médicament chez tout cardiaque ayant une pathologie bronchique obstructive associée.

On peut penser, comme le suggèrent LUCCHESI et WHITSITT que l'inhibition des récepteurs adrénergiques bronchiques provoque l'asthme en supprimant une action opposée au système parasympathique, mais aussi que la suppression du tonus adrénergique est directement en cause, permettant au bronchospasme de se manifester à l'occasion de stimuli divers.

Seules, des investigations très précises, associant différents tests de provocation permettront peut-

être de conclure dans un sens ou dans l'autre.

En pratique, le test au propranolol devrait entrer dans le cadre des explorations pharmacodynamiques courantes. Il s'est révélé, jusqu'à présent, en bon accord avec les épreuves à l'acétylcholine et à l'aleudrine dans les asthmes paroxystiques du sujet jeune.

Sans constituer, à lui seul, un apport essentiel pour le diagnostic, il a sa place dans le cadre de l'exploration des récepteurs adrénergiques des bronches et dans les possibilités d'évaluation du bronchospasme.

On peut penser légitimement que, dans l'avenir, la répétition et la confrontation, basées sur des études longitudinales longuement poursuivies, de tests pharmacodynamiques utilisant des substances dont l'activité pharmacologique est de plus en plus précise et nuancée, permettront une étude de plus en plus fine du tonus bronchique et des mécanismes de la maladie asthmatique.

Il n'est pas déraisonnable d'espérer par là, aboutir à un véritable démemberement des diverses composantes de la bronchomotricité normale et pathologique et à un véritable diagnostic "physio-pharmacologique" d'un certain nombre d'états pathologiques encore actuellement insuffisamment individualisés et que nos moyens d'investigation nous obligent à grouper dans le cadre des "bronchoconstrictions pharmacodynamiquement réversibles".

C'est, très probablement, dans cette voie que se situe la solution du mécanisme intime de la maladie asthmatique et de son traitement spécifique.

ORIENTATION ACTUELLE DE LA RECHERCHE PHARMACO-CLINIQUE

A horizontal timeline for the 2019-2020 season. It features a series of circles representing dates, with labels below them: February 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, March 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, April 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, May 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31. The timeline is divided into sections by vertical lines, likely representing different phases or events.

1°) - Les recherches récentes

Le fait que malgré les découvertes pharmacologiques récentes, les pneumologues continuent de s'affronter prouve, s'il en était besoin, que tout n'est pas clair ni résolu.

Des obstacles et des contradictions subsistent :

- Les b β a stimulants synth $\acute$ etis $\acute$ es $\grave$ ce jour ne sont jamais purs, ils conservent toujours une minime activit $\acute$ e alpha.
- Leur effet b β a stimulant ne s'exerce pas exclusivement sur le territoire bronchique mais int $\acute$ resse $\acute$ galement l'appareil cardio-vasculaire, entre autres, sur lequel ils exercent des effets "parasites" ind $\acute$ sirables.
- L'utilisation correcte des a $\acute$ rosoliseurs ne permet pas d'appliquer cette th $\acute$ rapeutique $\grave$ tous les malades qui en seraient justiciables et les soumet $\grave$ certaines contraintes.

Aussi de nouvelles recherches ont-elles été entreprises dans le but d'améliorer l'activité bronchodilatatrice et d'obtenir des substances à action de plus en plus élective.

L'association d'un alpha lytique et d'un béta stimulant a fait l'objet d'une expérimentation animale (TURKER 1965).

WISNIEWSKA (1964) avait déjà remarqué un certain effet favorable de la pentolamine dans l'asthme expérimental. BAUDOIN et coll. (1966-1967) ont essayé l'usage simultané d'un inhibiteur alpha (Tolazoline) et de l'isoprénaline. L'inhibiteur alpha n'a pas amené à lui seul de rétrocession de l'asthme mais a paru redonner aux adrénérgiques une certaine efficacité qu'ils avaient perdue.

Il s'agit d'essais préliminaires car, dans l'ensemble, les alpha lytiques sont ou peu actifs ou peu maniables, ils risquent alors de provoquer des accidents à type d'hypotension notamment.

Comme le suggèrent des travaux récents, (AVIADO 1967) un seul et même corps pourrait avoir une double activité : alpha lytique et bêta stimulante.

Cet auteur a étudié l'activité du 6,7 diméthoxy 4 éthylquinazoline, dotée de propriétés bronchodilatatrice et vasodilatatrice pulmonaire comme l'isoprénaline mais bien absorbée per os. Son rapport dose active / dose léthale est de 1 à 3 %, mais cette substance conserve une action cardio-stimulante indéniable.

La solution la plus rationnelle parait être de chercher un stimulant bêta le plus sélectif possible. Certains, qui sont utilisés en dermatologie comme vasodilatateurs sont inefficaces sur la bronche.

L'action broncho-dilatatrice sur le tonus de repos, et l'absence d'inversion possible, qui laisserait place à une broncho-constriction de nature alpha, paraissent devoir être exigées désormais pour un adrénérgique en thérapeutique bronchique humaine.

Une substance ou un mélange à la fois alpha lytique et bêta stimulant, exclusivement au niveau du territoire bronchique constituerait la thérapeutique symptomatique de choix de l'accès asthmatique.

Dès lors que son action s'exercerait exclusivement au niveau du territoire bronchique, son administration en aérosols visant à une délivrance minimum du produit devient caduque et l'emploi per os ou par voie parentérale peut être envisagé sans crainte.

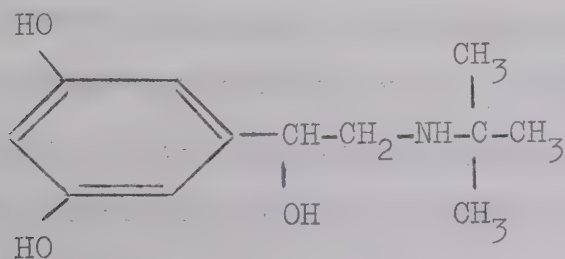
Un tel produit apporterait incontestablement une véritable révolution dans le traitement sympathomimétique de l'asthme en supprimant les trois facteurs gênants :

- inversion des effets impossible,
- disparition des actions secondaires extra-bronchiques,
- mode d'administration indifférent.

2°) - Etude expérimentale d'un nouveau dérivé : la Terbutaline

Dans le cadre de la recherche d'un bêta stimulant pur à action bronchique prédominante sinon exclusive, la synthèse récente de la Terbutaline semble particulièrement prometteuse.

Il s'agit d'un dérivé de l'orciprénaline, dont elle diffère par le remplacement du groupe isopropyl par un groupe butyl tertiaire sur l'atome d'azote. Elle répond à la formule :



On sait que LANDS et coll. ont montré l'existence de deux types différents de récepteurs bêta adrénergiques. Les récepteurs bêta 1 prédominant au niveau du coeur et les récepteurs bêta 2 qui prédominent au niveau des bronches.

Les expérimentations, aussi bien in vitro qu'in vivo, pratiquées par PERSSON et ARNER démontrent que la Terbutaline a un effet stimulant bêta 2 (bronchodilatateur) plus prononcé que l'isoprénaline et que son action stimulante bêta 1 est par contre, nettement inférieure à celle de l'isoprénaline.

L'étude de l'activité thérapeutique et de la tolérance, effectuée principalement par les auteurs scandinaves (FORMGREN, FAGERBERG et BRECHTER), semble indiquer que la synthèse de ce nouveau dérivé représente un net progrès par rapport aux substances antérieurement connues et utilisées.

a) L'activité thérapeutique

La comparaison de l'effet bronchodilatateur de la Terbutaline et de l'orciprénaline, administrées per os à la dose respective de 5 mg pour la première et de 20 mg pour la seconde, exprimé par les modifications du VEMS montre que le pourcentage d'augmentation obtenu avec la Terbutaline est nettement plus important que celui de l'orciprénaline (près du double au bout de 2 heures).

De même, la durée d'action de la Terbutaline est nettement supérieure. La réponse maximum obtenue par l'orciprénaline intervient après 2 heures. A ce moment, la Terbutaline montre toujours un meilleur effet bien que son action maximum ne soit jamais atteinte avant 3 heures.

La durée d'action de la Terbutaline est considérable, persistante plus de 5 heures, encore nettement objectivable après 7 heures.

Une deuxième étude porte sur 38 asthmatiques corticodépendants traités pendant une durée égale ou supérieure à 6 mois par 5 mg de Terbutaline 3 fois par jour.

La dose moyenne quotidienne de prednisolone était de 9 mg. Elle a été significativement réduite à 7 mg ($P < 0,01$). Trois malades ont pu interrompre totalement leur traitement corticoïde.

b) La tolérance

Après 6 mois de traitement par la Terbutaline à raison de 15 mg par jour, les effets secondaires habituels aux traitements par les sympathomimétiques sont apparus avec une fréquence remarquablement faible.

- . Le rythme cardiaque n'a pratiquement pas varié (valeur moyenne : avant traitement 83, après 1 mois 86, après 6 mois 84).
- . Les palpitations n'ont été notées que chez 5 % des malades au début du traitement. Elles ont habituellement disparu après une semaine.
- . Le tremblement a été le principal effet secondaire. Signalé par 17 % des malades, il a régressé dans les deux premières semaines.
- . Les pressions systolique et diastolique chutent significativement sous Terbutaline (valeur moyenne : avant traitement 148 - 91, après 1 mois 141 - 87, après 6 mois 136 - 84).

Ceci pourrait être expliqué par les propriétés vasodilatatrices périphériques du produit. Il est cependant à noter qu'avant le traitement par la Terbutaline, la plupart des malades étaient régulièrement traités par de hautes doses d'éphédrine qui stimule les alpha récepteurs et pouvait, de ce fait, avoir provoqué une augmentation des résistances périphériques. Les autres effets secondaires furent exceptionnels et négligeables.

Sur le plan métabolique, un contrôle soigneux de l'hématologie, des fonctions hépatiques, des lipides sanguins et de la glycémie n'a révélé aucun effet secondaire important.

La Terbutaline représente donc une acquisition importante dans le traitement sympathomimétique de l'asthme.

Son pouvoir bronchodilatateur est le plus puissant de tous les dérivés actuellement connus. De plus, elle possède une action bêta 2 prédominante nette, c'est-à-dire une relative spécificité d'action bronchomotrice.

Ces caractéristiques en autoriseraient donc l'emploi non seulement pour le soulagement de l'obstruction bronchique aiguë mais pour la prophylaxie de l'attaque d'asthme.

"La Terbutaline possède les propriétés nécessaires d'une drogue utilisable dans le traitement à long terme de l'asthme ; bon effet thérapeutique, pas d'effets toxiques, et seulement des effets secondaires légers, dépendant de la posologie" (H. FORMGREN).

C O N C L U S I O N S

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

Les dangers d'un traitement sont souvent en rapport avec le mauvais usage qui en est fait : l'utilisation abusive des sympathomimétiques par l'asthmatique en est un exemple particulièrement probant. De plus, le progrès des connaissances fondamentales et la découverte de drogues ayant des actions pharmacologiques électives peuvent remettre en cause des conclusions antérieures.

Diverses raisons justifient que l'étude des médicaments adrénergiques soit reprise dans l'asthme :

1° - Les récepteurs adrénergiques de type bêta, dont la stimulation est bronchodilatatrice, prédominent au niveau des bronches, mais il existe des récepteurs alpha agissant en sens inverse.

2° - Le blocage des récepteurs bêta obtenu en particulier par le moyen du propranolol ou une stimulation intense des récepteurs antagonistes alpha peut provoquer un bronchospasme.

3° - Les accidents observés chez les asthmatiques utilisant l'adrénaline de façon abusive, ou des aérosols répétés d'isoprénaline, ressortent d'une saturation des récepteurs bêta et d'une action prédominante des effets alpha qui sont bronchoconstricteurs.

4° - L'étude des récepteurs adrénergiques bronchiques s'impose chez tout sujet porteur d'une bronchopathie

obstructive et, en particulier à chaque fois qu'une maladie asthmatique est suspectée.

5° - Le test à l'isoprénaline (ou aleudrine), de pratique courante en exploration fonctionnelle respiratoire, doit être amélioré et complété par un test au propranolol pour apprécier objectivement le tonus sympathique agissant sur les récepteurs alpha et bêta des bronches.

6° - La découverte de substances agissant électivement sur les récepteurs adrénergiques bronchiques (inhibiteurs alpha et surtout stimulants bêta) devrait faciliter le traitement de l'asthme.

7° - L'emploi rationnel des "sympathomimétiques" et surtout l'utilisation d'adrénergiques essentiellement bronchodilatateurs permet de réduire considérablement les effets secondaires et le risque thérapeutique.

8° - Le traitement d'un asthmatique impose une surveillance médicale régulière, l'abus des médicaments représentant un danger particulier chez ces malades qui deviennent facilement dépendants de toute drogue immédiatement efficace.

B I B L I O G R A P H I E

—°—°—°—°—°—°—°—°—°—°—°—°—

1 - AEPLI R. -

Action broncho-spasmolytique de l'isoprénaline et de l'orciprénaline en aérosol -

Helvetica Med. Acta, 1965, 32, n° 4, p. 511.

2 - AHLQUIST R.P. -

Study of adrenotropic receptors -

Am. J. Physiol., 153, 1948, p. 586.

3 - AHLQUIST R.P. -

The adrenergic receptors -

J. Pharm. Sc., 1956, 55, p. 359.

4 - ARIENS E.J. -

Pharmacology of bronchodilatating and bronchoconstricting drugs -

Bronchitis, 1964, 2, p. 208.

5 - ARNER B. -

A comparative clinical trial of different subcutaneous doses of Terbutaline and Orciprenaline in bronchial asthma -

Acta med. Scand., 1970, 512 : 45.

6 - ATKINSON J.M. et RAND M.J. -

Pressurized aerosols in asthma -

Brit. Med. J., 3, 1967, p. 239.

- 7 - AVIADO D.M., FOLLE L.E. et PISANTY J. -
The cardiopulmonary effects of a quinazoline : cardiac
stimulant, pulmonary vasodilatator and bronchodilatator -
J. Pharmacol. Exp. therap., 1967, 155, n° 1, p. 76.
- 8 - BACKLUND L. et FAGERBERG E. -
Capacité ventilatoire après bronchodilatation par une
nouvelle substance sympathomimétique -
Scand. J. Resp. Dis., 1968, 49, n° 4, p. 284.
- 9 - BACQ Z.M., PHILLIPOT R., DEJARDIN R. et DRESSE A. -
Une interprétation nouvelle de la résistance à l'adré-
naline chez les asthmatiques -
Rev. Med. Liège, 1961, 16, n° 17, p. 497.
- 10 - BAFFLET (Mme) -
Le traitement au long cours de la maladie asthmatique -
Thèse Paris, 1968, n° 128.
- 11 - BALLESTERO L.M., FONTELA C.R. et SIMKIN B. -
Traitement de l'asthme bronchique par association de
sympathomimétiques et de sympatholytiques -
Prensa med. argent., 16.1.1953, 40, n° 3, p. 153.
- 12 - BARRANTES V.L., NAVARRO F.L., RUBIALES A. et PACIOS A. -
Les effets de l'isopropyladrénaline dans l'asthme
bronchique -
Rev. clin. espan., 30.9.1951, 42, n° 6, p. 393.
- 13 - BAUDOIN J., HARICHAUX P., MOLINE J. et DEZILE G. -
Comment interpréter les réactions bronchomotrices
paradoxaes dues aux adrénérgiques ?
J. Fr. Méd. Chir. Thor., 1966, 20, p. 709.

- 14 - BAUDOUIN J., MOLINE J. et HARICHAUX P. -
A propos des adrénérgiques dans le traitement de
l'asthme -
Progrès med., 10-24 juin 1968, 96, n° 11-12, p. 315.
- 15 - BERGMAN J., PERSON H. and WETTERLIN K. -
Two new groups of selective stimulants of adrenergic
beta receptors -
Experientia, 1969, 25, p. 899.
- 16 - BEUMER H.M. -
Inhalation of beta adrenergic blockers by asthmatics -
Lancet, 1967, 2, p. 993.
- 17 - BIELAK J. -
Evaluation clinique de l'Alupent -
Polski Tygod. Lek., 1966, 21, n° 15, p. 554.
- 18 - BINET L. et BURSTEIN M. -
Recherches sur la bronchomotricité -
J. Physiol., 1946, 39, p. 7.
- 19 - BLAMOUTIER P. et CLAUDE F. -
Asthmes graves, asthmes mortels -
Sem. Hop. Paris, 1949, 25, p. 3584.
- 20 - BLOOM S. et MARKOW H. -
Valeurs de l'association chlordiazoxide, théophyl-
line, éphédrine dans le traitement de l'asthme bron-
chique -
Ann. of Allergy, Oct. 1963, 21, n° 10, p. 601.
- 21 - BRUNEL M. -
Danger des injections d'adrénaline chez les asthma-
tiques -
Concours Méd., déc. 1946, 68, n° 51, p. 1579.

22 - BUSH J.P. et coll. -

Une préparation d'éphédrine pour le traitement de l'asthme -

Practitioner, février 1963, 190, n° 1136, p. 253.

23 - CARLSTROM S. and WESTLING H. -

Metabolic, circulatory and respiratory effects of a new sympathomimetic beta receptor stimulating agent, Terbutaline compared with those of Orciprenaline -
Acta med. Scand., 1970, 512 : 33.

24 - CASTILLON du PERRON M., BECHTEL P. et LIOT F. -

Les épreuves pharmacodynamiques en exploration fonctionnelle pulmonaire -

Rev. Prat., 1965, 15, p. 1457.

25 - CHAMBERLAIN D.A., MUIR D.C.F. et KENNEDY K.P. -

Le méthonitrate d'atropine et l'isoprénaline dans l'asthme bronchique -

Lancet, 17 nov. 1962, n° 7264, p. 1019.

26 - CHARLIER R. -

Nouvelles recherches expérimentales et cliniques sur le traitement des dyspnées par aérosols pneumodilatateurs -

Acta Clin. Belg., 1948, 3, p. 506.

27 - CHARPIN J. -

Traitement de la crise d'asthme -

J. Agrégés, 2, n° 1-2, janv. 1969.

28 - CHARPIN J. et coll. -

Indications des sympathomimétiques dans l'asthme bronchique -

Les Bronches, 1966, 16, p. 162.

- 29 - CHARPIN J., ZAFIROPOULO A., BOUTIN C., OHRESSER Ph.
et CASANOVA P. -

Peut-on utiliser les sympathomimétiques dans le
traitement de l'asthme bronchique ?

Marseille Méd., 1966, 103, n° 7-8, p. 567.

- 30 - CHEN K.K. et SCHMIDT C.F. -

Action et emploi clinique de l'éphédrine -

Ann. of Allergy, juil.-août 1959, 17, n° 4, p. 605.

- 31 - CIBA Quest Symposium -

Thorax, 1959, 14, p. 286.

- 32 - CLAUDE F. -

Danger des pulvérisations d'adrénaline chez certains
asthmatiques -

Presse méd., 12-15 mars 1941, n° 23-24, p. 284.

- 33 - COLEMAN M.E. et HOWARD L.A. -

Essai contrôlé de l'aérosol de métaprotérénol dans
l'asthme bronchique -

Ann. of Allergy, sept. 1965, 23, n° 9, p. 434.

- 34 - COKSON D.U. et REED C.E. -

Comparaison de l'effet de l'isoprotérénol chez le
sujet normal et asthmatique -

Ann. Rev. Resp. Dis., nov. 1963, 88, n° 5, p. 636.

- 35 - COLEMAN HARRIS M. -

The use and abuse of pocket nebulizers in the
treatment of asthma -

Postgrad. Med., 1958, 23, p. 170.

36 - CRAIGER W.C. -

Traitement de l'asthme aigu par le métabrotérénol en
aérosols, mesuré par les études de la ventilation
pulmonaire -

Ann. Allergy, janv. 1965, 23, n° 1, p. 23.

37 - DAUTREBANDE L. -

Aérosologie. Technique, physiologie, thérapeutique,
hygiène -

Paris, Baillière édit. 1951.

38 - DAUTREBANDE L. -

Sur l'administration et le dosage de l'aleudrine en
aérosols -

Paris méd. 10 mars 1951, 41, n° 10, p. 133.

39 - DEDIBOUR A. -

De l'abus dangereux des injections d'adrénaline dans
le traitement de la crise d'asthme -

Bull. Soc. Thérap. Paris, 1939, 74, p. 57.

40 - DENOLIN H., SADOUL P., ORIE N.G.M. -

L'exploration fonctionnelle pulmonaire -

Flammarion édit. Paris 1964.

41 - DIXON W.E. et BRODIE T.G. -

The bronchial muscles, their innervation and the
action of the drugs them -

J. Physiolog. 1903, 29, p. 97.

42 - DORNHORST A.C. et HERYHEIMER A. -

Action des isomères de l'isoprénaline chez l'homme -

Lancet, 4 oct. 1958, n° 7049, p. 723.

43 - DUBOIS A.B. et DAUTREBANDE L. -

Effets brutaux de la respiration de particules inertes de poussière et d'aérosols de carbachol sur les caractéristiques mécaniques du poumon chez l'homme. Modifications des réactions après inhalation d'aérosols sympathomimétiques.

J. of Clin. Invests, déc. 1958, 37, n° 12, p. 1746.

44 - DUBOIS de MONTREYNAUD J.M. et coll. -

Action dans l'asthme d'une association à effet prolongé de racéphédrine, théophylline et phénobarbital. Etude de 100 observations -

Thérapie, juil.-août 1968, 23, n° 4, p. 987.

45 - DUBOIS de MONTREYNAUD J.M., JACQUINET A. et VIDAL J. -

Résultats bénéfiques puis maléfiques de certaines médications sympathomimétiques d'usage courant -

Presse méd. 1959, 67, p. 1040.

46 - EARLE B.V. -

Fatal bronchial asthma. A serie of fifteen cases with a review of the literature -

Thorax, 1953, 8, p. 195.

47 - EISENSTADT W.S. et NICHOLAS S.S. -

Action contraire des aérosols adrénérgiques dans l'asthme bronchique -

Ann. of Allergy, juin 1969, 27, n° 6, p. 283.

48 - FORMGREN H. -

A clinical investigation of oral terbutaline and orciprenaline -

To be published.

49 - FORMGREN H. -

Experiences of long term treatment of asthma with
terbulatine. A study on frequency of side effects and
therapeutic effects -

To be published.

50 - GAMRAT C. de

Contribution à l'étude des muscles bronchiques -

Rev. med. Suisse Romande, 1909, 29, p. 245.

51 - GARBAGNI R., CARELLI E. et CARDELLINO G. -

Les modifications ventilatoires après administration
d'un nouveau bronchodilatateur (le Th 125 ou Alupent) -
Minerva med., 28 nov. 1963, 54, n° 95, p. 3640.

52 - GOEDERT H. -

Etude critique d'aérosoliseurs doseurs d'isopropylнора-
drénaline et d'orciprénaline. Leur efficacité dans le
bronchospasme -

Thèse Nancy 1965.

53 - GOLDSTEIN M.M., ATTINGER E.O. et HAPNER I. -

Etudes physiologiques sur l'isoprotérénol dans les
affections bronchospasmodiques -

Ann. of Allergy, nov. déc. 1957, 15, n° 6, p. 626.

54 - GRIECO M.H., PIERSON R.N. et PI-SUNYIER F.X. -

Comparaison de l'action circulatoire et métabolique
de l'isoprotérénol, de l'adrénaline et de la méthoxamine
chez les sujets normaux et les asthmatiques -

Am. J. Med., juin 1968, 44, n° 6, p. 863.

- 55 - GROSS A. et SADOUL P. -

Modalités d'emploi des sympathomimétiques inhalés à partir de générateurs doseurs d'aérosols dans le traitement de l'asthme et des bronchites spasmodiques -
J. franc. Med. Chir. Thor., mai-juin 1966, 20, n°4, p. 431.

- 56 - GUILLEMAN P. -

Traitement actuel de la maladie asthmatique et de l'asthme.
Rev. Prat., 1961, 11, n° 23, p. 2335.

- 57 - HALPERN B., HAMBURGER J., MILLIEZ P. et DOMART A. -

Technique de dosage biologique de l'activité de substances bronchodilatatrices administrées sous forme d'aérosols chez l'animal -
C. R. Soc. Biol., 1947, 141, p. 479.

- 58 - HAMBURGER J. et DUBOIS de MONTREYNAUD J.M. -

Asthmes graves, asthmes mortels -
Rapport au 2e Congrès du Mont-Dore, 1950, p. 242,
Exp. Scientifique, Edit. Paris.

- 59 - HAMBURGER J., MILLIEZ P. et HALPERN B. -

Rôle des médications sympathomimétiques dans le déterminisme des états de mal asthmatique.
Bull. Soc. med. Hop. Paris, 1947, 63, p. 432.

- 60 - HARICHAUX P. et BAUDOIN J. -

Les effets bronchomoteurs aberrants des adrénergiques.
Interprétations expérimentales et déductions thérapeutiques -
Lille méd. fev. 1967, 12, n° 2, p. 172.

- 61 - HARICHAUX P. et MOLINE J. -

Aspect général de la bronchoconstriction adrénergique
de nature alpha -

J. Physiol., 1967, 59, 4 bis, p. 426.

- 62 - HARICHAUX P. et MOLINE J. -

Extension de la notion d'inhibiteurs des récepteurs
adrénergiques bêta -

Thérapie, 1967, 22, 2, p. 453.

- 63 - HARICHAUX P. et MOLINE J. -

Inhibition des récepteurs adrénergiques bêta bronchiques
par le dextromoramide chez le cobaye in vivo -

C. R. Soc. Biol., 1965, 159, 3, p. 729.

- 64 - HARICHAUX P. et MOLINE J. -

Quelques remarques sur la dualité physiologique et pharmacologique des effets bronchomoteurs des adrénergiques -
Path. et Biol. 1966, 14, p. 468.

- 65 - HARICHAUX P., MOLINE J. et SAUVAGE D. -

Bronchoconstriction par noradrénaline chez le cobaye
in vivo : conditions d'apparition, limites, signification -

C.R. Soc. Biol., 1964, 158, 12, p. 2437.

- 66 - HERMANN H. -

La lyse et l'inversion des effets tensionnels de l'adrénaline -

Actual. Pharmacol., 1955, 8, p. 87.

- 67 - HERRIDGE C.F. et A'BROOK M.F. -

Psychose à l'éphédrine -

Brit. Med. J., 20 avr. 1968, 2, n° 5598, p. 160.

68 - HIRSCH A. -

L'asthme grave -

Thèse Paris, 1968, n° 297.

69 - HOULON J.P. -

Intérêt dans le traitement de l'asthme d'une médication
sympathomimétique à effet prolongé associant racéphé-
drine, théophylline et phénobarbital -

Thèse Paris, 1968, n° 423.

70 - HOWARD L.A. et COLEMAN M. -

Comparaison de l'isoprotérénol, du métaprotérénol et
de l'isoétharine dans les déterminations spirométriques
(dans l'asthme bronchique) -

Ann. of Allergy, sept. 1967, 25, n° 9, p. 512.

71 - HUME K.M. et GANDEVIA B. -

Forced expiratory volume before and after isoprenaline -
Thorax, 1957, 12, p. 276.

72 - IISALO E.I., IISALO E.U. et TALA E.J. -

Deaths from asthma with special reference to the last
drug treatment -

Acta med. Scand., 185, 1969, p. 45.

73 - INFANTE B.C. -

Expériences avec un dérivé de l'éphédrine dans l'asthme
bronchique -

Prensa. med. argent. 29 dec. 1950, 37, n° 52, p. 3203.

74 - INGRAM R.H., KRUMPE P.E., DUFFELL G.M. et MANISCALCO B. -

Altération de la ventilation perfusion après aérosols
d'isoprotérénol dans l'asthme -

AM. Rev. Resp. Dis., mars 1970, 101, n° 3, p. 364.

- 75 - INMAN W.H.W. and ADELSTEIN A.M. -
Rise and fall of asthma mortality in England and Wales
in relation to use of pressurised aerosols -
Lancet, 1969, 66, p. 805.
- 76 - JACQUELIN A., SANTENOISE D., TURIAF J., CLAUDE F. et
ROSE Y. -
Les bronches dans l'asthme -
Répertoire méd. prat., 1953, n° 5, p. 328.
- 77 - JULLIEN J.L. -
Les complications graves et la mort dans l'asthme -
Progr. Méd., 1967, 95, p. 17.
- 78 - KEIGHLEY J.F. -
Asthme réfractaire et aérosols adrénergiques -
New-York State J. Med., 1 mars 1969, 69, n°5, p. 662.
- 79 - KELLNER G. et SPATH L. -
Traitement de l'asthme bronchique et de l'emphysème
par l'Alupent -
Med. Klin. 12 juil. 1963, 58, n° 28, p. 1159.
- 80 - KENNEDY M.C.S. et JACKSON S.L.O. -
Les amines sympathomimétiques par voie orale dans le
traitement de l'asthme -
Brit. Med. J., 14 déc. 1963, n° 5371, p. 1506.
- 81 - KESSLER F. -
Essai clinique d'aérosol de métaprotérénol dans
l'asthme bronchique -
Ann. of Allergy, nov. 1964, 22, n° 11, p. 588.
- 82 - KIRPATRICK C.H. et KELLER C. -
Impaired responsiveness to epinephrine in asthma -
Amer. rev. of resp. dis., 1967, 1, p. 89.

- 83 - KOURILSKY R. et KOURILSKY S. -

Données récentes sur les traitements bronchodilatateurs -
Sem. Hôp. Paris, 1965, 41, p. 419.

- 84 - LANDS A.M., ARNOLD A., Mc AULIFF J.P., LUDUENA F.P.
and BROWN Jr. -

Differentiations of receptor systems activated by
sympathomimetic amines -
Nature, 1967, 214, p. 597.

- 85 - LANDS A.M., LUDUENA F.P. and BUZZO H.J. -

Differentiation of receptors responsive to isoprote-
renol -
Life Sei., 1967, 6, p. 2241.

- 86 - LANOFF G. et CRAWFORD O. -

Une étude double - blind utilisant l'isoprotérénol et
un placebo dans les symptômes de l'asthme, la bronchite
et les états similaires -
Ann. of Allergy, nov. 1962, 20, n° 11, p. 716.

- 87 - LESLIE A., BLAND W.H. et ADAMS W.S. -

L'effet de l'administration prolongée d'adrénaline sur
la fonction de la cortico-surrénale et la tolérance
chez les asthmatiques chroniques -
J. Lab. Clin. Méd., juin 1953, 41, n° 6, p. 865.

- 88 - LINDHOLM B. et HELANDER E. -

Action sur la ventilation pulmonaire de différents
dérivés de la théophylline comparés à l'adrénaline et
l'isoprénaline -
Acta allergol. 1966, 21, p. 299.

- 89 - LUCCHESI B.R. et WHITSITT L.S. -

The pharmacology of beta adrenergic blocking agents -
Progr. Cardiovasc. Dis., 1969, 11, p. 140.

- 90 - MAC NEIL R.S. -

Effect of beta adrenergic blocking agent, propranolol,
on asthmatics -
Lancet, 2, 1964, p. 1101.

- 91 - MAC NEILL R.S. et INGRAM C.G. -

Effect of propranolol on ventilatory function -
Amer. J. Cardiol., 1966, 18, p. 473.

- 92 - MARCELLE R. et PETIT J.M. -

Intérêt des mesures de résistance dynamique pulmonaire
pour l'étude des substances bronchodilatatrices -
Folia Allergol. Ital., 1964, 11, 1, p. 25.

- 93 - MARCHE J., HUGUES F.C. et JULIEN D. -

Exploration de la fonction adrénergique par les subs-
tances bêta bloquantes. Le test au propranolol. -
Ann. Med. Interne, 1970, 121, p. 609.

- 94 - MARCHE J., HUGUES F.C., JULIEN D. et HAEMS D. -

Médicaments bêta adrénolytiques et ventilation. Le
test au propranolol en pneumologie -
J. fr. med. chir. thor., 25, n° 2, 1971, p. 211.

- 95 - MARCHE J., ROBILLARD M. et HUGUES F.C. -

Indications thérapeutiques actuelles des inhibiteurs
bêta adrénergiques -
Thérapie, 1968, 23, p. 1193.

96 - MERSCH P. -

Dualité d'action des adrénérgiques sur la motricité bronchique. Notion expérimentale et clinique d'un mécanisme alpha broncho-constricteur -
Thèse Méd. Tours. 1966, n° 32.

97 - MINETTE A. et BRUNINX M. -

Contribution à la standardisation des tests pharmacodynamiques bronchodilatateurs -
Rev. Inst. Hyg. Mines., 1966, 21, 3, p. 171.

98 - MINETTE A. et PATIGNY J. -

Comparaison de divers bronchodilatateurs. Intérêt de l'orciprénaline en aérosol et en flacon doseur. -
Rev. Inst. Hyg. Min., 1964, 19, p. 67.

99 - MORAN N.C. -

Pharmacological characterization of adrenergic receptors -
Pharmacol. Rev., 18, 1966, p. 503.

100 - MOULIS A. -

A propos de quatre cas d'asthme mortel -
J. Fr. Med. Chir. Thor., 1950, 4, p. 273.

101 - MUITTARI A., MATTILA M.J. et TIITINEN H. -

Action combinée d'agents broncholytiques chez les sujets asthmatiques : orciprénaline, isoprénaline et éphédrine.
Ann. Med. Int. Fennine, 1968, 57, n° 1, p. 31.

102 - NOLTE D. -

Comportement de la résistance des voies respiratoires et du volume gazeux intra-thoracique après inhalation d'un

- dérivé d'hydroxyphényl d'orciprénaline -
Respiration 1970, 27, n° 4, p. 396.
- 103 - OLLAGNIER Ch. et VALLON C. -
Essai clinique de l'Alupent en aérosol doseur dans
les syndromes respiratoires spasmodiques -
Méd. interne, oct. 1968, 3, n° 10, p. 713.
- 104 - PALMER K.N.V. et DIAMENT M.L. -
L'action de l'aérosol d'isoprénaline sur les tensions
des gaz sanguins dans l'asthme bronchique grave -
Lancet, 9 déc. 1967, 2, n° 7528, p. 1232.
- 105 - PALMER K.N.V., LEGGE J.S., HAMILTON W.F.D. et
DIAMENT M.L. -
Action d'un bloqueur sélectif bêta adrénergique dans
la prévention des chutes de la tension en oxygène
artériel après isoprénaline chez les sujets asthma-
tiques -
Lancet, 22 nov. 1969, n° 7630, p. 1092.
- 106 - PANNAIN L.S. -
Expérimentation clinique avec le métaprotérénol
injectable dans l'asthme -
Hospital, sept. 1967, 72, n° 3, p. 913.
- 107 - PASQUIER J.F. -
Aperçus nouveaux sur l'asthme à propos de quelques
cas mortels -
Thèse Paris, 1948, n° 88.

- 108 - PASTEUR-VALERY-RADOT, HALPERN B., DUBOIS de
MONTREYNAUD J.M. et PEAN V. -
Les bronches au cours de la crise d'asthme. Etude
expérimentale, bronchoscopique et anatomo-pathologique.
Presse Méd., 1950, 58, n° 38, p. 661.
- 109 - PATERSON J.W., CONOLLY M.E., DAVIES D.S. et
DOLLERY C.T. -
Résistance à l'isoprénaline et emploi d'aérosols
pressurisés dans l'asthme -
Lancet, 24 août 1968, n° 7565, p. 426.
- 110 - PERSSON H. and JOHNSON B. -
A dual preparation technique for studying the diffe-
rentiation of the effect of sympathomimetic agents on
heart and tracheal muscle -
Acta med. scand., 1970, 512 : 21.
- 111 - PERSSON H. and OLSSON T. -
Some pharmacological properties of terbutaline. A
new sympathomimetic beta receptor stimulating agent -
Acta Med. Scand., 1970, 512 : 11.
- 112 - PHILIPPOT E. et GOFFART M. -
Nouvelles recherches sur les récepteurs alpha et
beta à l'adrénaline chez l'Unau.
Arch. Int. Physiol., 1963, 71, p. 241.
- 113 - PIERSON R.N. et GRIECO M.H. -
Aerosol d'isoprotérénol chez des sujets normaux et
des sujets asthmatiques : relation temporelle des
réponses pulmonaires et hémodynamiques -
Am. Rev. Resp. Dis., oct. 1969, 100, n° 4, p. 533.

- 114 - POLICARD A. et GLIY P. -
Les bronches -
Masson édit. Paris 1945.
- 115 - PREVOST J.L. et SALOZ J. -
Contribution à l'étude des muscles bronchiques -
Arch. Internat. Physiol., 1909, 8, p. 327.
- 116 - RAUPENSTRAUCH O. -
Traitement de l'asthme bronchique par l'adrénaline -
Wien. Klin. Wechz., 13 oct. 1939, 52, n° 41, p. 933.
- 117 - REBUCK A.S. et READ J. -
L'orciprénaline orale dans l'asthme chronique -
Med. J. Australia, 1 mars 1969, 56, n° 9, p. 445.
- 118 - REES H.A., MILLAR J.S. et DONALD K.W. -
L'adrénaline dans l'asthme bronchique -
Lancet, 2 déc. 1967, n° 7527, p. 1164.
- 119 - ROSSIER P.H., BUHLMANN A. et WIESINGER K. -
Physiologie et physiopathologie de la respiration -
(Traduction française de L.F. PERRIN)
Delachaux et Niestle édit. Neuchatel. 1962.
- 120 - ROTHLIN M. -
Réaction du système cardio-vasculaire aux sympathomimétiques -
Respiration, 1969, 26, p. 116.
- 121 - ROUFFY J. -
Les récepteurs adrénergiques. Structure, répartition.
Intérêt thérapeutique des agents bloquants -
Progrès Méd., 1968, 96, p. 5.

- 122 - SABBAH A., MENARD E. et PAVIE G. -

L'abus des sympathomimétiques et vagolytiques : ses conséquences dans les accès paroxystiques de l'asthme -
Gaz. méd. France, 25 nov. 1968, 75, n° 29, p. 5845.

- 123 - SADOUL P. -

Médicaments utiles et médicaments dangereux dans l'asthme bronchique -
Maroc Méd., 1965, n° 486, p. 44.

- 124 - SADOUL P., LACOSTE J. et HERAN J. -

Résultats obtenus à l'aide d'un aérosol doseur d'isopropylnoradrénaline chez des bronchiteux dyspnéiques et des asthmatiques -
Ann. Méd. Nancy, oct. 1962, 1, p. 592.

- 125 - SCHNEIDER M., LUDWIGS N. et BUMM E. -

Les dérivés cétoniques de l'adrénaline dans le traitement de l'asthme -
Klin. Wechr., 1 août 1952, 30, n° 29/30, p. 709.

- 126 - SEMMLER F. et DAMM G. -

L'Alupent, un nouveau bronchodilatateur -
Med. Klin., 1 sept. 1961, 56, n° 35, p. 1505.

- 127 - SIMON S.W. et LIPMAN W.H. -

Le métoprotérénol, une nouvelle drogue bronchodilatatrice (asthme) -
Ann. of Allergy, mai 1963, 21, n° 5, p. 260.

- 128 - SPEIZER F.E., DOLL R., HEAF P., et STRANG L.B. -

Investigation into use of drugs preceding death from asthma -
Brit. J. Méd., 1968, 1, p. 339.

129 - STEPHEN S.A. -

Unwanted effects of propranolol -

Am. J. Cardiol., 18, 1966, p. 463.

130 - STEPHEN E., EPSTEIN M.D. et BRAUNWALD M.D. -

Beta adrenergic receptor blocking drugs. Mechanisms
of action and clinical applications -

New Engl. J. Méd., 275, Nov. 1966, p. 1106.

131 - STERLING A. -

Abus de l'épinéphrine et de ses composés dans le
traitement de l'asthme -

Emer. Pract. and Digest of Treat., août 1954, 5, p. 595.

132 - SUTHERLAND E.W. and RALL T.W. -

The relation of adenosine 3,5 - phosphate and phos-
phorylase to the actions of catecholamines and other
hormones -

Pharmacol. Rev., 1960, 12 : 265.

133 - Symposium on beta adrenergic receptor blockade -

Amer. J. Cardiol., 1966, 18, 3.

134 - SZENTIVANYI A. -

The beta adrenergic theory of the atopic abnormality
in bronchial asthma -

J. of Allergy, 1969, 42, p. 203.

135 - TATTERSFIELD A.E. et Mc NICOL N.W. -

Salbutanol et isoprotérénol : activité bronchodila-
tatrice et cardiovasculaire (aérosols dans l'asthme) -

New-England J. Med., 11 déc. 1969, 281, n° 24, p. 1323.

- 136 - TAYLOR W.F., HEIMLICH E.M., STRICK L. et BUSSE R. -
L'éphédrine et la théophylline chez l'enfant asthmatique ; observations quantitatives sur l'association et la tachyphylaxie à l'éphédrine -
Ann. of Allergy, sept. 1965, 23, n° 9, p. 437.
- 137 - THOMAS D. -
Expériences cliniques avec l'éphédrine -
Munch. Méd. Wechr., 19 mai 1939, 86, n° 20, p. 777.
- 138 - TIFFENEAU R. -
La capacité pulmonaire utilisable à l'effort : test pour l'exploration de la fonction ventilatoire pulmonaire -
Rev. Tuberc., 1948, 12, p. 555.
- 139 - TIFFENEAU R. et PINELLI A. -
Régulation bronchique de la ventilation pulmonaire -
J. Fr. Med. Chir. Thor., 1948, 2, 3, p. 221.
- 140 - TOURAINE R. -
La spirométrie de l'asthme et les tests de provocation -
J. Méd. Lyon., 1961, 44, p. 1194.
- 141 - TURIAF J. -
Les traitements modernes de l'asthme -
Rev. Prat., 1, n° 6, 21 nov. 1951, p. 353.
- 142 - TURIAF J. -
La dyspnée des asthmatiques -
Rev. Prat., 2, n° 23, 11 sept. 1952, p. 519.

143 - TURIAF J. -

L'asthme et ses rapports avec les sécrétions hormono-
génitales. Données statistiques, physio-pathologiques
et thérapeutiques -

J. Fr. Med. Chir. Thor., 12, n° 6, 1958, p. 597.

144 - TURIAF J., BROVET G., CARA M., WOLFROMM R. et
PEQUIGNOT H. -

Possibilités actuelles dans le traitement de l'asthme -
Presse Méd., 1967, 75, n° 21, p. 1065.

145 - TURIAF J. et MARLAND P. -

Médications et traitement de l'asthme. Les Médications
sympathomimétiques -

Cahiers du Coll. de Med. des Hop. Paris, 1964, 9, p. 115.

146 - TURIAF J., ROSÉ Y., BASSET G. (Mme) et JEANJEAN Y. -

La muqueuse bronchique de l'asthmatique. Aspects
endoscopiques et histopathologiques -

Rev. Prat., 1958, 8, n° 5, p. 533.

147 - VARNIER P. -

Sur l'irritabilité des poumons -

Mem. Soc. Roy. Med., 1779.

148 - VERREAUX J. (Mme) -

Etude de l'action prolongée dans l'asthme et les
bronchites spasmodiques d'une association d'isopréna-
line et d'atropine par aérosols -

Thèse Paris, 1967, n° 437.

149 - VIALATTE J. -

Intérêt d'un nouveau sympathomimétique en pathologie
respiratoire infantile -

Sem. Hop., n° 8, oct. 1966, p. 428.

150 - WIDDICOMBE J.C. -

Regulation of tracheo-bronchial smooth muscle -

Physiol. Rev., 1963, 143, 1, p. 1.

151 - WYSS O.A.M. -

La motilité de la paroi bronchique -

Les bronches, 1952, 2, n° 1, p. 101.

152 - ZAID G. et BEALL G.N. -

Bronchial response to beta adrenergic blockade -

New-England, J. Méd., 1966, 275, p. 580.

Vu le Président de thèse

Pr. J. MARCHE

Vu le Doyen de la Faculté

H. JEROME

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris.

